

I. MELLÉKLET
ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS

1. A GYÓGYSZER NEVE

OPDIVO 10 mg/ml koncentrátum infúziós oldathoz

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

10 mg nivolumabot tartalmaz milliliterenként az infúziós oldathoz való koncentrátum.
40 mg nivolumabot tartalmaz 4 ml koncentrátumot tartalmazó injekciós üvegenként.
100 mg nivolumabot tartalmaz 10 ml koncentrátumot tartalmazó injekciós üvegenként.
120 mg nivolumabot tartalmaz 12 ml koncentrátumot tartalmazó injekciós üvegenként.
240 mg nivolumabot tartalmaz 24 ml koncentrátumot tartalmazó injekciós üvegenként.

A nivolumabot kínaihörcsög-petefészeksejtekben állítják elő, rekombináns DNS-technológiával.

Ismert hatású segédanyag:

0,1 mmol (vagy 2,5 mg) nátriumot tartalmaz a koncentrátum milliliterenként.

A segédanyagok teljes felsorolását lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Koncentrátum oldatos infúzióhoz (steril koncentrátum).

Tiszta vagy opálos, színtelen vagy halványsárga színű folyadék, amely kevés világos szemcsét tartalmazhat. Az oldat pH-ja megközelítőleg 6,0, és az ozmolalitása körülbelül 340 mOsm/kg.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

Melanoma

A monoterápiában vagy ipilimumabbal kombinációban adott OPDIVO előrehaladott (nem reszekábilis vagy metasztatikus) melanomában szenvedő felnőttek, valamint 12 éves vagy annál idősebb serdülők kezelésére javallott.

A nivolumab-monoterápiához képest az ipilimumabbal kombinált nivolumab alkalmazása esetén a progressziómentes túlélés (progression-free survival – PFS) és a teljes túlélés (overall survival – OS) emelkedését csak az alacsony PD-L1-expressziót mutató tumorú betegeknél igazolták (lásd 4.4 és 5.1 pont).

Melanoma adjuváns kezelése

A monoterápiában alkalmazott OPDIVO a IIB vagy IIC stádiumú, vagy a nyirokcsomókat érintő vagy metasztatikus melanomában szenvedő, teljes tumorreszekción átesett felnőttek, valamint 12 éves vagy annál idősebb serdülők adjuváns kezelésére javallott (lásd 5.1 pont).

Nem kissejtes tüdőcarcinoma (non-small cell lung cancer – NSCLC)

Az ipilimumabbal és 2 ciklus platinaalapú kemoterápiával kombinált OPDIVO a metasztatikus, nem kissejtes tüdőcarcinomában szenvedő olyan felnőttek első vonalbeli kezelésére javallott, akiknél a daganat nem mutat EGFR-mutációt vagy ALK-transzlokációt.

A monoterápiában adott OPDIVO a lokálisan előrehaladott vagy metasztatikus, nem kissejtes tüdőcarcinoma kezelésére javallott korábbi kemoterápia után, felnőtteknél.

Az NSCLC neoadjuváns kezelése

A platinaalapú kemoterápiával kombinált OPDIVO a reszekálható, nem kissejtes tüdőcarcinomában szenvedő olyan felnőttek neoadjuváns kezelésére javallott, akiknél magas a kiújulás kockázata, és akiknél a daganat $\geq 1\%$ -ban mutat PD-L1 expressziót (a kiválasztási kritériumokat lásd az 5.1 pontban).

Az NSCLC neoadjuváns és adjuváns kezelése

A neoadjuváns kezelésként alkalmazott platinaalapú kemoterápiával kombinált OPDIVO, és azt követően adjuváns kezelésként alkalmazott OPDIVO monoterápia a reszekálható, nem kissejtes tüdőcarcinomában szenvedő olyan felnőttek kezelésére javallott, akiknél magas a kiújulás kockázata, és akiknél a daganat $\geq 1\%$ ban mutat PD-L1 expressziót (a kiválasztási kritériumokat lásd az 5.1 pontban).

Malignus pleuralis mesothelioma (MPM)

Az OPDIVO ipilimumabbal kombinálva nem reszekábilis malignus pleuralis mesotheliomában szenvedő felnőttek első vonalbeli kezelésére javallott.

Vesesejtes carcinoma (renal cell carcinoma – RCC)

A monoterápiában adott OPDIVO az előrehaladott vesesejtes carcinoma kezelésére javallott korábbi kezelés után, felnőtteknél.

Az OPDIVO ipilimumabbal kombinálva az intermedier/rossz prognózisú, előrehaladott stádiumban lévő vesesejtes carcinomában szenvedő felnőttek első vonalbeli kezelésére javallott (lásd 5.1 pont).

Az OPDIVO kabozantinibbel kombinálva előrehaladott vesesejtes carcinomában szenvedő felnőttek első vonalbeli kezelésére javallott (lásd 5.1 pont).

Klasszikus Hodgkin-lymphoma (cHL)

A monoterápiában adott OPDIVO kiújuló vagy nem reagáló klasszikus Hodgkin-lymphoma (cHL) kezelésére javallott autológ őssejt-transzplantációt (autologous stem cell transplant – ASCT) és brentuximab-vedotinnal végzett kezelést követően, felnőtteknél.

Fej–nyaki laphámsejtes carcinoma (squamous cell cancer of the head and neck – SCCHN)

A monoterápiában adott OPDIVO fej–nyaki kiújuló vagy metasztatikus laphámsejtes carcinoma kezelésére javallott olyan felnőtteknél, akiknél a betegség a platina alapú kezelés mellett vagy azt követően progrediál (lásd 5.1 pont).

Urothelialis carcinoma

A ciszplatinnal és gemcitabinnal kombinációban alkalmazott OPDIVO a nem reszekábilis vagy metasztatikus urothelialis carcinoma első vonalbeli kezelésére javallott felnőtt betegeknek.

A monoterápiában adott OPDIVO a lokálisan előrehaladott, nem reszekálható vagy metasztatikus urothelialis carcinoma kezelésére javallott felnőtteknél, korábbi platina tartalmú kezelés sikertelensége után.

Az urothelialis carcinoma adjuváns kezelése

A monoterápiában adott OPDIVO olyan, $\geq 1\%$ -os PD-L1 tumorsejt-expressziót mutató izominvazív urothelialis carcinomában (muscle invasive urothelial carcinoma – MIUC) szenvedő felnőttek adjuváns kezelésére javallott, akiknél a MIUC radikális reszekcióját követően magas a kiújulás kockázata (lásd 5.1 pont).

Mismatch repair deficiens (dMMR) vagy magas mikroszatellita-instabilitású (MSI-H) colorectalis carcinoma (CRC)

Az OPDIVO ipilimumabbal kombinálva a mismatch repair deficiens vagy magas mikroszatellita-instabilitású colorectalis carcinomában szenvedő felnőttek kezelésére javallott, az alábbi esetekben:

- nem reszekálható vagy metasztatikus colorectalis carcinoma első vonalbeli kezelése;
- metasztatikus colorectalis carcinoma kezelése korábbi fluoropirimidin-alapú kombinált kemoterápia után (lásd 5.1 pont).

A nyelvőcső laphámsejtes carcinomája (oesophageal squamous cell carcinoma – OSCC)

Az ipilimumabbal kombinációban adott OPDIVO a nem reszekálható előrehaladott, recidiváló vagy metasztatikus, $\geq 1\%$ -os PD-L1 tumorsejt-expressziót mutató laphámsejtes nyelvőcső carcinomában szenvedő felnőtt betegek első vonalbeli kezelésére javallt.

A fluoropirimidin- és platinaalapú kombinált kemoterápiával kombinációban adott OPDIVO a nem reszekálható előrehaladott, recidiváló vagy metasztatikus, $\geq 1\%$ -os PD-L1 tumorsejt-expressziót mutató laphámsejtes nyelvőcső carcinomában szenvedő felnőtt betegek első vonalbeli kezelésére javallt.

A monoterápiában adott OPDIVO a nem reszekálható, előrehaladott, recidiváló vagy metasztatikus laphámsejtes nyelvőcsőrák kezelésére javallt felnőtteknél, korábbi fluoropirimidin- és platinaalapú kombinált kemoterápia után.

A nyelvőcső vagy a gastroesophagealis junkció daganatának (OC vagy GEJC) adjuváns kezelése.

A monoterápiában adott OPDIVO olyan nyelvőcső- vagy gastroesophagealis junkció daganatos felnőtt betegek adjuváns kezelésére javallt, akiknek a korábbi neoadjuváns kemoradioterápia után reziduális patológiai betegsége van. (lásd 5.1 pont).

A gyomor, a gastroesophagealis junkció (GEJ) vagy a nyelvőcső adenocarcinomája

Az OPDIVO fluoropirimidin és platina alapú kemoterápiával kombinálva a gyomor, a gastroesophagealis junkció (GEJ) vagy a nyelvőcső HER2-negatív, előrehaladott vagy metasztatikus adenocarcinomájában szenvedő, olyan felnőttek első vonalbeli kezelésére javallott, akiknél a daganat CPS ≥ 5 (Combined Positive Score – kombinált pozitív pontszám) PD-L1-expressziót mutat.

Hepatocellularis carcinoma (HCC)

Az OPDIVO ipilimumabbal kombinálva nem reszekálható vagy előrehaladott hepatocellularis carcinomában szenvedő felnőttek első vonalbeli kezelésére javallott.

4.2 Adagolás és alkalmazás

A kezelést a daganatok kezelésében jártas orvosnak kell elkezdenie és felügyelnie.

PD-L1 vizsgálat

Ha az indikációban szerepel, a beteg PD-L1 tumorexpresszió alapján történő kiválasztását az OPDIVO-kezelésre CE-jelöléssel ellátott in vitro diagnosztikai (IVD) orvostechnikai eszközzel végzett teszttel kell értékelni. Ha a CE-jelöléssel ellátott IVD nem áll rendelkezésre, másik validált tesztet kell alkalmazni (lásd 4.1, 4.4 és 5.1 pont).

MSI/MMR-vizsgálat

Ha az indikációban szerepel, a betegek OPDIVO-kezelésre történő kiválasztását MSI-H/dMMR tumorstátusz alapján egy megfelelő rendeltetésű, CE-jelöléssel ellátott IVD-vel kell értékelni. Ha a CE-jelöléssel ellátott IVD nem áll rendelkezésre, másik validált tesztet kell alkalmazni (lásd 4.1, 4.4 és 5.1 pont).

Adagolás

OPDIVO monoterápiában

Az OPDIVO javasolt dózisa vagy 240 mg nivolumab minden 2. héten, **vagy** 480 mg minden 4. héten, a javallattól és betegpopulációtól függően (lásd 5.1 és 5.2 pont), az 1. táblázatban foglaltak szerint.

1. táblázat: Ajánlott dózis és infúziós idő a nivolumab-monoterápia intravénás beadásához

Javallat*	Ajánlott dózis és infúziós idő
Melanoma (előrehaladott vagy adjuváns kezelés)	Felnőttek és serdülők (12 éves és annál idősebb és legalább 50 kg testtömegű): 240 mg minden 2. héten 30 perc alatt, vagy 480 mg minden 4. héten 60 perc alatt vagy 30 perc alatt (adjuváns melanoma, lásd 5.1 pont)
	Serdülők (12 éves és annál idősebb és 50 kg-nál kisebb testtömegű): 3 mg/ttkg minden 2. héten 30 perc alatt, vagy 6 mg/ttkg minden 4. héten 60 perc alatt
Vesesejtes carcinoma Izominvazív urothelialis carcinoma (MIUC) (adjuváns kezelés)	240 mg minden 2. héten 30 perc alatt, vagy 480 mg minden 4. héten 60 perc alatt
Nyelőcsőrák vagy a gastroesophagealis junkció daganata (adjuváns kezelés)	240 mg minden 2. héten 30 perc alatt, vagy 480 mg minden 4. héten 30 perc alatt az első 16 héten, majd 480 mg minden 4. héten 30 perc alatt
Nem kissejtes tüdőcarcinoma Klasszikus Hodgkin-lymphoma Fej-nyaki laphámsejtes carcinoma Urothelialis carcinoma Nyelőcső laphámsejtes carcinómája	240 mg minden 2. héten 30 perc alatt

*A monoterápiás javallat szerint a 4.1 pontban.

Amennyiben a melanomában, vesesejtes carcinomában, OC-ben, GEJC-ben vagy MIUC-ban (adjuváns kezelés) szenvedő betegeket a minden 2. héten 240 mg-os adagolási rendről át kell állítani a minden 4. héten 480 mg-os adagolási rendre, az első 480 mg-os dózist két héttel az utolsó 240 mg-os dózis után kell beadni. Ellenkezőleg, ha a betegeket a minden 4. héten 480 mg-os adagolási rendről a minden 2. héten 240 mg-os adagolási rendre kell átállítani, az első 240 mg-os dózist az utolsó 480 mg-os dózis után négy héttel kell beadni.

Ipilimumabbal kombinált OPDIVO

Melanoma

Felnőtteknél és serdülőknél (12 éves és annál idősebb és legalább 50 kg testtömegű) az ajánlott dózis 3 mg/ttkg ipilimumabbal kombinált 1 mg/ttkg nivolumab intravénásan beadva, minden 3. héten, az első 4 dózis alkalmával. Ezt egy második szakasz követi, amely során intravénás nivolumab-

monoterápia kerül alkalmazásra, vagy 240 mg minden 2. héten, **vagy** 480 mg minden 4. héten beadva (lásd 5.1 és 5.2 pont), a 2. táblázatban foglaltak szerint. A monoterápiás fázisban az első nivolumab-dózist:

- Az ipilimumabbal kombinált nivolumab utolsó dózisa után 3 héttel kell beadni, ha 240 mg-ot alkalmaznak minden 2. héten, **vagy**
- az ipilimumabbal kombinált nivolumab utolsó dózisa után 6 héttel kell beadni, ha 480 mg-ot alkalmaznak minden 4. héten.

Serdülőknél (12 éves és annál idősebb és 50 kg-nál kisebb testtömegű) az ajánlott dózis 3 mg/ttkg ipilimumabbal kombinált 1 mg/ttkg nivolumab intravénásan beadva, minden 3. héten, az első 4 dózis alkalmával. Ezt egy második fázis követi, amelyben intravénás nivolumab-monoterápiát kell alkalmazni, vagy 3 mg/ttkg dózisban minden 2. héten, **vagy** 6 mg/ttkg dózisban minden 4. héten beadva (lásd 5.1 és 5.2 pont), a 2. táblázatban foglaltak szerint. A monoterápiás fázisban az első nivolumab-dózist:

- Az ipilimumabbal kombinált nivolumab utolsó dózisa után 3 héttel kell beadni, ha 3 mg/ttkg-ot alkalmaznak minden 2. héten, **vagy**
- Az ipilimumabbal kombinált nivolumab utolsó dózisa után 6 héttel kell beadni, ha 6 mg/ttkg-ot alkalmaznak minden 4. héten.

2. táblázat: Ajánlott dózis és infúziós idő az ipilimumabbal kombinált nivolumab intravénás beadásához melanoma kezelésére

	Kombinációs fázis, minden 3. héten 4 adagolási ciklusban	Monoterápiás fázis
Nivolumab	Felnőttek és 12 éves és annál idősebb serdülők: 1 mg/ttkg, 30 perc alatt	Felnőttek és serdülők (12 éves és annál idősebb és legalább 50 kg testtömegű): 240 mg minden 2. héten, 30 perc alatt, vagy 480 mg minden 4. héten 60 perc alatt Serdülők (12 éves és annál idősebb és 50 kg-nál kisebb testtömegű): 3 mg/ttkg minden 2. héten 30 perc alatt, vagy 6 mg/ttkg minden 4. héten 60 perc alatt
Ipilimumab	Felnőttek és 12 éves és annál idősebb serdülők: 3 mg/ttkg, 30 perc alatt	-

Malignus pleuralis mesothelioma

Az ajánlott dózis 360 mg nivolumab minden 3. héten 30 perces intravénás infúzió formájában alkalmazva, 6 hetente 30 perces intravénás infúzióban alkalmazott 1 mg/ttkg ipilimumabbal kombinálva. A kezelés azoknál a betegeknél, akik betegsége nem progrediált, legfeljebb 24 hónapig folytatódik.

Vesesejtes carcinoma

Az ajánlott dózis 1 mg/ttkg ipilimumabbal kombinált 3 mg/ttkg nivolumab intravénásan beadva, minden 3. héten, az első 4 dózis alkalmával. Ezt egy második fázis követi, amelyben intravénás nivolumab-monoterápia kerül alkalmazásra, vagy 240 mg minden 2. héten, **vagy** 480 mg minden 4. héten beadva, a 3. táblázatban foglaltak szerint. A monoterápiás fázisban az első nivolumab-dózist:

- 3 héttel az ipilimumabbal kombinált nivolumab utolsó dózisa után kell beadni, ha 240 mg-ot alkalmaznak minden 2. héten, vagy
- 6 héttel az ipilimumabbal kombinált nivolumab utolsó dózisa után kell beadni, ha 480 mg-ot alkalmaznak minden 4. héten.

3. táblázat: Ajánlott dózis és infúziós idő az ipilimumabbal kombinált nivolumab intravénás beadásához vesesejtes carcinoma kezelésére

	Kombinációs fázis, minden 3. héten 4 adagolási ciklusban	Monoterápiás fázis
Nivolumab	3 mg/ttkg 30 perc alatt	240 mg minden 2. héten, 30 perc alatt, vagy 480 mg minden 4. héten, 60 perc alatt
Ipilimumab	1 mg/ttkg 30 perc alatt	-

dMMR vagy MSI-H colorectalis carcinoma

Az ajánlott dózis a dMMR vagy MSI-H CRC első vonalbeli kezelésére 1 mg/ttkg ipilimumabbal kombinált 240 mg nivolumab intravénásan beadva, minden 3. héten, legfeljebb 4 dózisig, majd nivolumab monoterápia intravénásan, 240 mg minden 2. héten vagy 480 mg minden 4. héten, a 4. táblázatban foglaltak szerint. A monoterápiás fázisban a nivolumab első dózisát 3 héttel a nivolumab és ipilimumab kombináció utolsó dózisa után kell beadni. A nivolumab-kezelés a betegség progressziójáig, elfogadhatatlan toxicitásig, vagy a betegség progressziója nélküli betegek esetében legfeljebb 24 hónapig ajánlott.

A dMMR vagy MSI-H CRC kezelésére korábban fluoropirimidin-alapú kombinált kemoterápiában részesült betegek esetében az ajánlott dózis 3 mg/ttkg nivolumab 1 mg/ttkg ipilimumabbal kombinálva intravénásan beadva, minden 3. héten, az első 4 dózis alkalmával, majd nivolumab monoterápia intravénásan, 240 mg minden 2. héten, a 4. táblázatban foglaltak szerint. A monoterápiás fázisban a nivolumab első dózisát 3 héttel a nivolumab és ipilimumab kombináció utolsó dózisa után kell beadni.

4. táblázat: Ajánlott dózis és infúziós idő az ipilimumabbal kombinált nivolumab intravénás beadásához dMMR vagy MSI-H colorectalis carcinoma kezelésére

		Kombinációs fázis, minden 3. héten 4 adagolási ciklusban	Monoterápiás fázis
Nivolumab	Első vonal	240 mg, 30 perc alatt	240 mg minden 2. héten, 30 perc alatt, vagy 480 mg minden 4. héten 30 perc alatt
	Korábbi fluoropirimidin-alapú kombinált kemoterápia után	3 mg/ttkg 30 perc alatt	240 mg minden 2. héten 30 perc alatt
Ipilimumab		1 mg/ttkg 30 perc alatt	-

A nyelvőcső laphámsejtes carcinómája

Az ajánlott dózis vagy kéthetente 3 mg/ttkg nivolumab vagy háromhetente 360 mg nivolumab 30 perces intravénás infúzióban, hathetente 30 perces intravénás infúzió formájában alkalmazott 1 mg/ttkg ipilimumabbal kombinációban adva. A kezelés a betegség progressziójáig, elfogadhatatlan toxicitásig, illetve azoknál a betegeknél, akiknek a betegsége nem progrediált, legfeljebb 24 hónapig ajánlott.

Hepatocellularis carcinoma

Az ajánlott dózis 3 mg/ttkg ipilimumabbal kombinált 1 mg/ttkg nivolumab intravénásan beadva, minden 3. héten, legfeljebb 4 dózis alkalmával. Ezt egy második szakasz követi, amely során intravénás nivolumab-monoterápia kerül alkalmazásra, vagy 240 mg minden 2. héten, vagy 480 mg minden 4. héten beadva (lásd 5.1 és 5.2 pont), az 5. táblázatban foglaltak szerint. A kezelés a betegség progressziójáig, elfogadhatatlan toxicitás jelentkezéséig vagy legfeljebb 24 hónapig javasolt. A monoterápiás fázisban az első nivolumab-dózist a következőképpen kell beadni:

- 3 héttel az ipilimumabbal kombinált nivolumab utolsó dózisa után, ha 240 mg-ot alkalmaznak minden 2. héten, vagy 480 mg-ot minden 4. héten.

5. táblázat: Ajánlott dózis és infúziós idő az ipilimumabbal kombinált nivolumab intravénás beadásához hepatocellularis carcinoma kezelésére

	Kombinációs fázis, minden 3. héten, 4 adagolási ciklusban	Monoterápiás fázis
Nivolumab	1 mg/ttkg 30 perc alatt	240 mg minden 2. héten, 30 perc alatt, vagy 480 mg minden 4. héten, 30 perc alatt
Ipilimumab	3 mg/ttkg 30 perc alatt	-

Kabozantinibbel kombinált OPDIVO

Vesesejtes carcinoma

Az ajánlott dózis vagy 240 mg nivolumab minden 2. héten, **vagy** 480 mg nivolumab minden 4. héten intravénásan beadva, minden nap 40 mg *per os* kabozantinibbel kombinálva.

6. táblázat: Ajánlott dózis és infúziós idő *per os* kabozantinibbel kombinált nivolumab intravénás beadásához vesesejtes carcinoma kezelésére

	Kombinációs fázis
Nivolumab	240 mg minden 2. héten, 30 perc alatt, vagy 480 mg minden 4. héten 60 perc alatt
Kabozantinib	napi egyszeri 40 mg

Ipilimumabbal és kemoterápiával kombinált OPDIVO

Nem kissejtes tüdőcarcinoma

Az ajánlott dózis minden 3. héten 360 mg nivolumab intravénásan 30 perc alatt beadva kombinációban minden 6. héten intravénásan 30 perc alatt beadott 1 mg/ttkg ipilimumabbal és minden 3. héten alkalmazott platinaalapú kemoterápiával. A 2 ciklus kemoterápia befejezését követően a kezelést minden 3. héten intravénásan beadott 360 mg nivolumabbal és kombinációban minden 6. héten alkalmazott 1 mg/ttkg ipilimumabbal kell folytatni. A kezelés a betegség progressziójáig, elfogadhatatlan toxicitás jelentkezéséig, illetve azoknál a betegeknél, akik betegsége nem progrediált, legfeljebb 24 hónapig javasolt.

Kemoterápiával kombinált OPDIVO

A nem kissejtes tüdőcarcinoma neoadjuváns kezelése

Az ajánlott dózis minden 3. héten 360 mg nivolumab intravénásan 30 perc alatt beadva, platinaalapú kemoterápiával kombinációban 3 cikluson keresztül (lásd 5.1 pont).

A nem kissejtes tüdőcarcinoma neoadjuváns és adjuváns kezelése

Az ajánlott dózis minden 3. héten 360 mg nivolumab intravénásan 30 perc alatt beadva platinaalapú kemoterápiával kombinálva 4 ciklusban a neoadjuváns fázisban, majd azt követően adjuváns kezelés minden 4. héten alkalmazott 480 mg nivolumab-monoterápiával. A kezelés a betegség progressziójáig vagy kiújulásáig, elfogadhatatlan toxicitás jelentkezéséig vagy legfeljebb 13 ciklusig javasolt (lásd 5.1 pont).

A nyelvőcső laphámsejtes carcinomája

A nivolumab ajánlott dózisa kéthetente 240 mg vagy négyhetente 480 mg 30 perces intravénás infúzióban, fluoropirimidin- és platinaalapú kemoterápiával kombinációban alkalmazva (lásd 5.1 pont). A nivolumabbal történő kezelés a betegség progressziójáig, elfogadhatatlan toxicitásig, illetve azoknál a betegeknél, akiknek a betegsége nem progrediált, legfeljebb 24 hónapig ajánlott.

A gyomor, a gastroesophagealis junctió vagy a nyelvőcső adenocarcinomája

Az ajánlott dózis 360 mg nivolumab intravénásan 30 perc alatt beadva, fluoropirimidin- és platinaalapú kemoterápiával kombinálva háromhetente, **vagy** 240 mg nivolumab intravénásan 30 perc alatt beadva, fluoropirimidin- és platinaalapú kemoterápiával kombinálva kéthetente (lásd 5.1 pont). A

nivolumab-kezelés a betegség progressziójáig, elfogadhatatlan toxicitásig, vagy a betegség progressziója nélküli betegek esetében legfeljebb 24 hónapig ajánlott.

Nem reszekábilis vagy metasztatikus urothelialis carcinoma első vonalbeli kezelése

Az ajánlott dózis 360 mg nivolumab minden 3 héten 30 perces intravénás infúzió formájában alkalmazva ciszplatinnal és gemcitabinnal kombinációban legfeljebb 6 cikluson keresztül, majd ezt követően nivolumab monoterápia, amely vagy 240 mg kéthetente 30 perces intravénás infúzióban, **vagy** 480 mg négyhetente 30 perces intravénás infúzióban (lásd 5.1 pont). A nivolumab-kezelés a betegség progressziójáig, elfogadhatatlan toxicitásig, illetve az első dózistól számított legfeljebb 24 hónapig ajánlott - attól függően, melyik következik be ezek közül elsőként.

A kezelés időtartama

Az OPDIVO-kezelést akár monoterápiában, akár ipilimumabbal vagy más terápiás hatóanyagokkal kombinálva addig kell folytatni, amíg kedvező klinikai hatás észlelhető, vagy amikortól a beteg már nem tolerálja tovább a kezelést (és legfeljebb a terápia maximális időtartamáig, ha az adott indikációban ez meg van határozva).

Adjuváns terápia esetén az OPDIVO-kezelés maximális időtartama 12 hónap.

A kabozantinibbel kombinált OPDIVO-kezelést a betegség progressziójáig, elfogadhatatlan toxicitás jelentkezéséig, illetve azoknál a betegeknél, akik betegsége nem progrediált, legfeljebb 24 hónapig kell folytatni. A kabozantinib-kezelést a betegség progressziójáig vagy elfogadhatatlan toxicitás jelentkezéséig kell folytatni. Olvassa el a kabozantinib Alkalmazási előírását.

Atípusos válaszreakciókat figyeltek meg (azaz a tumor méretének kezdeti, átmeneti növekedését vagy kis, új léziókat az első néhány hónapon belül, amit a daganat zsugorodása követett). Amíg a betegség progressziója megerősítésre nem kerül, a nivolumab vagy az ipilimumabbal kombinált nivolumab-kezelés folytatása javasolt azoknál a klinikailag stabil betegeknél, akiknél kezdetben a betegség progressziójára utaló jeleket tapasztalnak.

A dóziseszkaláció vagy dóziscsökkentés nem javasolt a monoterápiában adott vagy más terápiás hatóanyagokkal kombinált OPDIVO esetében. Az egyéni biztonságosság és tolerabilitás alapján az adagolás késleltetése vagy leállítása lehet szükséges. A kezelés végleges abbahagyására vagy a dózisok kihagyására vonatkozó ajánlásokat a 7. táblázat tartalmazza. Az immunrendszeri eredetű mellékhatások kezelésére vonatkozó részletes ajánlásokat a 4.4 pont tartalmazza. A nivolumab más terápiás hatóanyagokkal kombinált alkalmazása esetén ezen terápiás hatóanyagok adagolását illetően olvassa el azok Alkalmazási előírását.

7. táblázat: Az OPDIVO-kezelés vagy a kombinált OPDIVO-kezelés javasolt módosítása

Immunrendszeri eredetű mellékhatások	Súlyosság	A kezelés módosítása
Immunrendszeri eredetű pneumonitis	2. fokozatú pneumonitis	Az adagolást el kell halasztani a tünetek megszűnéséig, a radiológiai eltérések javulásáig és a kortikoszteroid-kezelés végéig.
	3. vagy 4. fokozatú pneumonitis	A kezelést végleg abba kell hagyni.

Immunrendszeri eredetű mellékhatások	Súlyosság	A kezelés módosítása
Immunrendszeri eredetű colitis	2. fokozatú hasmenés vagy colitis	Az adagolást el kell halasztani a tünetek megszűnéséig és (ha szükséges) a kortikoszteroid-kezelés végéig. ^c
	3. fokozatú hasmenés vagy colitis - OPDIVO-monoterápia	Az adagolást el kell halasztani a tünetek megszűnéséig és a kortikoszteroid-kezelés végéig.
	- OPDIVO+ipilimumab ^a	A kezelést végleg abba kell hagyni.
	4. fokozatú hasmenés vagy colitis	A kezelést végleg abba kell hagyni.
Immunrendszeri eredetű hepatitis hepatocellularis carcinoma nélkül	A glutamát-oxálacetát transzamináz- (GOT), a glutamát-piruvát-transzamináz- (GPT) vagy az összbilirubinszint 2. fokozatú emelkedése	Az adagolást el kell halasztani a laboratóriumi értékek kiindulási szintre történő visszatéréséig, és amennyiben szükség van kortikoszteroid-kezelésre, akkor a kortikoszteroid-kezelés végéig.
Megjegyzés: a vesesejtes carcinomában szenvedő, kabozantinibbel kombinált OPDIVO-val kezelt betegeknél májenzim-emelkedés esetén, lásd a táblázatot követő adagolási útmutatásokat.	A GOT, a GPT vagy az összbilirubinszint 3. vagy 4. fokozatú emelkedése	A kezelést végleg abba kell hagyni.
Immunrendszeri eredetű hepatitis hepatocellularis carcinomával	Ha a GOT/GPT-szint a kiinduláskor a normál határértékeken belül van, és a normálérték felső határának > 3, illetve ≤ 10-szeresére emelkedik vagy A kiindulási GOT/GPT-szint a normálérték felső határának > 1-szerese és ≤ 3-szorosa között van, és a normálérték felső határának > 5-szörösére és ≤ 10-szeresére emelkedik vagy A kiindulási GOT/GPT-szint a normálérték felső határának > 3-szorosa és ≤ 5-szörösé között van, és a normálérték felső határának > 8-szorosára és ≤ 10-szeresére emelkedik	Az adagolást el kell halasztani a laboratóriumi értékek kiindulási szintre történő visszatéréséig, és amennyiben szükség van kortikoszteroid-kezelésre, akkor a kortikoszteroid-kezelés végéig.
	A GOT/GPT-szint a normálérték felső határának > 10-szeresére emelkedik vagy Az összbilirubin-szint a normálérték felső határának > 3-szorosára emelkedik	A kezelést végleg abba kell hagyni.

Immunrendszeri eredetű mellékhatások	Súlyosság	A kezelés módosítása
Immunrendszeri eredetű nephritis és veseműködési zavar	2. vagy 3. fokozatú kreatininszint-emelkedés	Az adagolást el kell halasztani a kreatininszint kiindulási szintre történő visszatéréséig és a kortikoszteroid-kezelés végéig.
	4. fokozatú kreatininszint-emelkedés	A kezelést végleg abba kell hagyni.
Immunrendszeri eredetű endokrin betegségek	Tünetekkel járó 2. vagy 3. fokozatú hypothyreosis, hyperthyreosis, hypophysitis 2. fokozatú mellékvesekéreg-elégtelenség 3. fokozatú diabetes	Az adagolást el kell halasztani a tünetek megszűnéséig, és a kortikoszteroid-kezelés (ha az akut gyulladás tünetei miatt szükséges) végéig. A kezelést a hormonpótló kezelés ^b mellett addig kell folytatni, amíg már nincsenek tünetek.
	4. fokozatú hypothyreosis 4. fokozatú hyperthyreosis 4. fokozatú hypophysitis 3. vagy 4. fokozatú mellékvesekéreg-elégtelenség 4. fokozatú diabetes	A kezelést végleg abba kell hagyni.
Immunrendszeri eredetű cutan mellékhatások	3. fokozatú bőrkiütés	Az adagolást el kell halasztani a tünetek megszűnéséig és a kortikoszteroid-kezelés végéig.
	4. fokozatú bőrkiütés	A kezelést végleg abba kell hagyni.
	Stevens–Johnson-szindróma (SJS) vagy toxicus epidermalis necrolysis (TEN)	A kezelést végleg abba kell hagyni (lásd 4.4 pont).
Immunrendszeri eredetű myocarditis	2. fokozatú myocarditis	Az adagolást el kell halasztani a tünetek megszűnéséig és a kortikoszteroid-kezelés végéig. ^c
	3. vagy 4. fokozatú myocarditis	A kezelést végleg abba kell hagyni.
Egyéb immunrendszeri eredetű mellékhatások	3. fokozatú (első előfordulás)	Az adagolást el kell halasztani.
	4. fokozatú vagy kiújuló 3. fokozatú; a kezelés módosítása ellenére tartós 2. vagy 3. fokozatú; a kortikoszteroidok dózisát nem lehet napi 10 mg prednizon vagy azzal egyenértékű dózissra csökkenteni.	A kezelést végleg abba kell hagyni.

Megjegyzés: A *Nemzeti Rákkutató Intézet nemkívánatos események általános terminológiai kritériumai* (NCI-CTCAE = National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events) 4.0 verziója szerinti toxicitási fokozatok.

^a A kombinációs terápiát követő kezelés második fázisának (nivolumab-monoterápia) alkalmazása alatt a kezelést végleg abba kell hagyni, ha 3. fokozatú hasmenés vagy colitis alakul ki.

^b A hormonpótló kezelés alkalmazására vonatkozó ajánlás a 4.4 pontban található.

^c Nem ismert a nivolumab vagy az ipilimumabbal kombinált nivolumab-kezelés újraindításának biztonságossága azoknál a betegeknél, akiknél korábban immunrendszerrel összefüggő myocarditist tapasztaltak.

A monoterápiában vagy más terápiás hatóanyagokkal kombinált OPDIVO-kezelést végleg abba kell hagyni az alábbiak esetén:

- 4. fokozatú vagy kiújuló 3. fokozatú mellékhatások;
- a mellékhatás-kezelés ellenére tartós 2. vagy 3. fokozatú mellékhatások.

Az OPDIVO-val kezelt betegeknek át kell adni a Betegekártyát, és tájékoztatni kell őket az OPDIVO kockázatairól (lásd még a Betegtájékoztatót).

Az ipilimumabbal kombinált OPDIVO alkalmazása esetén, ha bármelyik hatóanyag adását elhalasztják, akkor a másik hatóanyag adását is el kell halasztani. Ha a késleltetés után újra kezdik az adagolást, a kombinált kezelés vagy az OPDIVO-monoterápia a beteg egyéni értékelése alapján indítható újra.

Ha az OPDIVO-t kemoterápiával kombinációban alkalmazzák, az adagolással kapcsolatban olvassa el a többi kombinációs terápiás készítmény alkalmazási előírását. Ha bármelyik hatóanyag alkalmazását visszatartják, a többi hatóanyaggal a kezelés folytatható. Ha az adagolást a késleltetés után folytatják, a kombinációs kezelés vagy az OPDIVO monoterápia vagy csak a kemoterápia folytatható az adott beteg értékelése alapján.

Kabozantinibbel kombinált OPDIVO vesesejtes carcinomában

A kabozantinibbel kombinált OPDIVO alkalmazása esetén a fenti, 7. táblázatban leírt kezelésmódosításokat az OPDIVO-ra is alkalmazni kell. Ezen kívül a vesesejtes carcinomában szenvedő, kabozantinibbel kombinált OPDIVO-val kezelt betegeknél, májenzimszint-emelkedés esetén:

- Amennyiben a GPT vagy a GOT a normál érték felső határának (Upper Limit of Normal, ULN) > 3 -szorosa, de ≤ 10 -szerese, és az egyidejű összbilirubinszint-emelkedés nem éri el az $ULN \geq 2$ -szeresét, az OPDIVO és a kabozantinib adását fel kell függeszteni, amíg ezek a mellékhatások 0-1. fokozatúra nem mérséklődnek. A kortikoszteroid-kezelés megfontolandó. A tünetek rendeződését követően megfontolandó a kezelés újraindítása az egyik gyógyszerrel vagy mindkét gyógyszerrel. A kabozantinib-kezelés újraindításakor olvassa el a kabozantinib Alkalmazási előírását.
- Amennyiben a GPT vagy a GOT az $ULN > 10$ -szerese, vagy az $ULN > 3$ -szorosa és az egyidejű összbilirubinszint-emelkedés eléri az $ULN \geq 2$ -szeresét, az OPDIVO és a kabozantinib adását végleg abba kell hagyni, és megfontolandó a kortikoszteroid-kezelés.

Különleges betegcsoportok

Gyermekek és serdülők

Az OPDIVO biztonságosságát és hatásosságát 18 év alatti gyermekek és serdülők esetén nem igazolták, kivéve a 12 éves és annál idősebb, melanomában szenvedő serdülőket. A jelenleg rendelkezésre álló, az OPDIVO monoterápiában vagy ipilimumabbal kombinációban történő alkalmazására vonatkozó adatokat a 4.2, 4.8, 5.1 és 5.2 pont ismerteti.

Idősek

Idős (≥ 65 éves) betegeknél nem szükséges a dózis módosítása (lásd 5.2 pont).

Vesekárosodás

Populációs farmakokinetikai vizsgálatok eredményei alapján enyhe vagy közepes fokú vesekárosodás esetén a dózis módosítása nem szükséges (lásd 5.2 pont). A súlyos vesekárosodásban szenvedő betegektől származó adatok mennyisége túlságosan korlátozott ahhoz, hogy erre a populációra vonatkozóan következtetéseket lehessen levonni.

Májkárosodás

Populációs farmakokinetikai (PK) vizsgálatok eredményei alapján enyhe vagy közepesen súlyos májkárosodás esetén a dózis módosítása nem szükséges (lásd 5.2 pont). A súlyos fokú májkárosodásban szenvedő betegektől származó adatok mennyisége túlságosan korlátozott ahhoz, hogy erre a populációra vonatkozóan következtetéseket lehessen levonni. Az OPDIVO-t óvatosan kell alkalmazni azoknál a betegeknél, akik súlyos (összbilirubinszint > 3 -szor a normálérték felső határa és bármilyen GOT) májkárosodásban szenvednek.

Az alkalmazás módja

Az OPDIVO csak intravénásan alkalmazható. Intravénás infúzióban, a dózistól függően (lásd 1., 2., 3., 4. és 5. táblázat) 30 vagy 60 perc alatt kerül beadásra. Az infúziót egy steril, pirogénmentes, alacsony fehérjekötésű, 0,2–1,2 µm-es pórus méretű, beépített szűrőt tartalmazó szereléken keresztül kell beadni.

Az OPDIVO-t tilos intravénás lökés- vagy bolus injekció formájában beadni!

Az OPDIVO szükséges összdózisa 10 mg/ml-es oldatként közvetlenül is infundálható, vagy 9 mg/ml-es (0,9%-os) nátrium-klorid oldatos injekcióval vagy 50 mg/ml (5%-os) glükóz oldatos injekcióval hígítható (lásd 6.6 pont)

Ipilimumabbal és/vagy kemoterápiával kombinációban alkalmazva, először az OPDIVO-t, majd az ipilimumabot (adott esetben) és végül a kemoterápiát kell beadni ugyanazon a napon. Minden infúzióhoz külön infúziós zsákot és szűrőt kell használni.

A gyógyszer alkalmazás előtti elkészítésére és kezelésére vonatkozó utasításokat lásd a 6.6 pontban.

4.3 Ellenjavallatok

A készítmény hatóanyagával vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Nyomonkövethetőség

A biológiai készítmények nyomonkövethetőségének javítása érdekében az alkalmazott készítmény nevét és gyártási tételszámát egyértelműen fel kell tüntetni.

A PD-L1-státusz értékelése

A daganat PD-L1-státuszának értékelésénél fontos, hogy jól validált és robusztus módszert alkalmazzanak.

Az MSI/MMR-státusz értékelése

A daganat MSI-H és dMMR státuszának értékelésénél fontos, hogy jól validált és robusztus módszert alkalmazzanak.

Immunrendszeri eredetű mellékhatások

A nivolumab kombinációban történő alkalmazása esetén a kezelés megkezdése előtt olvassa el az adott kombinációs kezelés során alkalmazott készítmények Alkalmazási előírását is. Immunrendszeri eredetű mellékhatások nagyobb arányban fordultak elő, amikor a nivolumabot ipilimumabbal kombinálva alkalmazták, mint amikor a nivolumabot monoterápiában adták. Immunrendszeri eredetű mellékhatások hasonló arányban fordultak elő, amikor az OPDIVO-t kabozantinibbel kombinálva alkalmazták, mint amikor a nivolumabot monoterápiában adták. Ezért az immunrendszeri eredetű mellékhatásokra vonatkozó alábbi útmutatás a kombináció OPDIVO komponensére vonatkozik, kivéve, ha ezt kifejezetten megemlítik. Az immunrendszeri eredetű mellékhatások többsége megfelelő kezelés után, beleértve a kortikoszteroidok alkalmazását vagy a kezelés módosítását is, javult vagy elmúlt (lásd 4.2 pont).

Több szervrendszert érintő immunrendszeri eredetű mellékhatások is előfordulhatnak egyidejűleg.

A kombinált kezeléssel kapcsolatban cardialis és pulmonalis mellékhatásokat jelentettek, beleértve a tüdőembóliát is. A betegeknél folyamatosan monitorozni kell a cardialis vagy pulmonalis

mellékhatásokat, valamint a kezelés előtt és a kezelés alatt rendszeresen ellenőrizni kell náluk az elektrolit-háztartás zavaraira és a kiszáradásra utaló klinikai jeleket, tüneteket és laboratóriumi eltéréseket. Az ipilimumabbal kombinált nivolumab alkalmazását életveszélyes vagy kiújuló, súlyos cardialis és pulmonalis mellékhatások kialakulása esetén le kell állítani (lásd 4.2 pont).

A betegeket folyamatosan ellenőrizni kell (az utolsó dózis után legalább 5 hónapig), mivel a nivolumabbal vagy az ipilimumabbal kombinált nivolumabbal járó mellékhatások bármikor megjelenhetnek a kezelés alatt, vagy annak abbahagyását követően.

A gyanított immunrendszeri eredetű mellékhatások esetén adekvát vizsgálatot kell végezni az etiológia megerősítése vagy az egyéb okok kizárása érdekében. A mellékhatás súlyossága alapján a nivolumab vagy az ipilimumabbal kombinált nivolumab adását fel kell függeszteni, és kortikoszteroidokat kell adni. Ha a mellékhatások kezelésére kortikoszteroidokkal végzett immunszuppressziót alkalmaznak, akkor ezek javulásakor a dózis legalább 1 hónapig tartó, fokozatos leépítését kell kezdeni. A dózis gyors leépítése a mellékhatások súlyosbodásához vagy visszatéréséhez vezethet. Ha a kortikoszteroid alkalmazása ellenére a tünetek súlyosbodnak, vagy nem javulnak, akkor a kezelést nem kortikoszteroid immunszuppresszív terápiával kell kiegészíteni.

A megfigyelésen alapuló vizsgálatokból származó adatok alapján azoknál a betegeknél, akiknél a kezelést megelőzően autoimmun betegség (AID) állt fenn, az immunellenőrzőpont-gátló kezelést követően az immunmediált mellékhatások kockázata magasabb lehet, mint azoknál, akiknél korábban nem állt fenn AID. Ezen felül gyakoriak voltak az alap AID fellángolásai, amelyek azonban nagyrészt enyhék és kezelhetők voltak.

A nivolumab vagy az ipilimumabbal kombinált nivolumab adása nem kezdhető el újra, amíg a beteg immunszuppresszív dózisban kortikoszteroidokat vagy egyéb immunszuppresszív kezelést kap. Az immunszuppresszív kezelést kapó betegeknél az opportunista fertőzések megelőzése érdekében profilaktikus antibiotikumokat kell alkalmazni.

A nivolumab vagy az ipilimumabbal kombinált nivolumab adását minden olyan súlyos, immunrendszeri eredetű mellékhatás esetén, ami visszatér, és bármilyen életveszélyes immunrendszeri eredetű mellékhatás esetén végleg abba kell hagyni.

Immunrendszeri eredetű pneumonitis

A nivolumab-monoterápia vagy az ipilimumabbal kombinált nivolumab-kezelés mellett súlyos pneumonitist, vagy interstitialis tüdőbetegséget, köztük végzetes kimenetelű eseteket is észleltek (lásd 4.8 pont). A betegeknél monitorozni kell a pneumonitis okozta jeleket és tüneteket, mint például a radiológiai elváltozásokat (például fokális tejűvegszerű homályokat, foltos infiltrációkat), dyspnoét és hypoxiát. A fertőzőes eredetű és a betegséggel összefüggő etiológiákat ki kell zárni.

3. vagy 4. fokozatú pneumonitis esetén a nivolumabot, vagy az ipilimumabbal kombinált nivolumabot végleg abba kell hagyni, és 2–4 mg/ttkg/nap metilprednizolonnal egyenértékű kortikoszteroid dózis adását kell kezdeni.

2. fokozatú (tüneteket okozó) pneumonitis esetén a nivolumab vagy az ipilimumabbal kombinált nivolumab adását fel kell függeszteni, és 1 mg/ttkg/nap metilprednizolonnal egyenértékű kortikoszteroid dózis adását kell kezdeni. A tünetek javulásakor a kortikoszteroid fokozatos leépítését követően a nivolumab vagy az ipilimumabbal kombinált nivolumab adását újra el lehet kezdeni. Ha a kortikoszteroidok elkezdése ellenére a tünetek súlyosbodnak vagy nem javulnak, akkor a kortikoszteroid dózist 2–4 mg/ttkg/nap metilprednizolon-ekvivalensre kell emelni, és a nivolumab vagy az ipilimumabbal kombinált nivolumab alkalmazását végleg abba kell hagyni.

Immunrendszeri eredetű colitis

A nivolumab-monoterápia vagy az ipilimumabbal kombinált nivolumab-kezelés mellett súlyos hasmenést, vagy colitist észleltek (lásd 4.8 pont). A betegeknél monitorozni kell a diarrhoeát és a colitis további tüneteit, mint például a hasi fájdalmat és nyákos vagy véres székletet. A cytomegalovírus- (CMV) fertőzés/reaktíválódás eseteit jelentették a kortikoszteroid-refrakter

immunrendszeri eredetű colitisben szenvedő betegek esetében. A diarrhoea fertőző és egyéb etiológiáit ki kell zárni, ezért megfelelő laboratóriumi teszteket és további vizsgálatokat kell végezni. Ha a kortikoszteroid-refrakter immunrendszeri eredetű colitis diagnózisa igazolódott, fontolóra kell venni a kortikoszteroid-kezelés kiegészítését egy másik immunszuppresszív hatóanyaggal, vagy a kortikoszteroid terápia lecserélését.

4. fokozatú hasmenés vagy colitis esetén a nivolumab, vagy az ipilimumabbal kombinált nivolumab adását végleg abba kell hagyni, és 1–2 mg/ttkg/nap metilprednizolonnal egyenértékű kortikoszteroid adását kell kezdeni.

A nivolumab-monoterápia adását fel kell függeszteni 3. fokozatú hasmenés vagy colitis esetén, és 1–2 mg/ttkg/nap metilprednizolonnal egyenértékű kortikoszteroid adását kell kezdeni. A tünetek javulásakor a kortikoszteroid fokozatos leépítését követően a nivolumab-monoterápia adását újra el lehet kezdeni. Ha a kortikoszteroid elkezdése ellenére a tünetek súlyosbodnak vagy nem javulnak, akkor a nivolumab-monoterápia alkalmazását végleg abba kell hagyni. Az ipilimumabbal kombinált nivolumab alkalmazásakor megfigyelt 3. fokozatú hasmenés vagy colitis esetén végleg abba kell hagyni a kezelést, és 1–2 mg/ttkg/nap metilprednizolonnal egyenértékű kortikoszteroid adását kell kezdeni.

2. fokozatú hasmenés vagy colitis esetén a nivolumab, vagy az ipilimumabbal kombinált nivolumab adását fel kell függeszteni. A tartós hasmenést vagy colitist 0,5–1 mg/ttkg/nap metilprednizolonnal egyenértékű kortikoszteroid dózis adásával kell kezelni. A tünetek javulásakor a kortikoszteroid fokozatos leépítését követően a nivolumab vagy az ipilimumabbal kombinált nivolumab adását szükség esetén újra el lehet kezdeni. Ha a kortikoszteroidok elkezdése ellenére a tünetek súlyosbodnak vagy nem javulnak, akkor a kortikoszteroid dózisát 1–2 mg/ttkg/nap metilprednizolon-ekvivalensre kell emelni, és a nivolumab vagy az ipilimumabbal kombinált nivolumab alkalmazását végleg abba kell hagyni.

Immunrendszeri eredetű hepatitis

A nivolumab-monoterápia vagy az ipilimumabbal kombinált nivolumab mellett súlyos hepatitist észleltek (lásd 4.8 pont). A betegeknél monitorozni kell a hepatitis okozta jeleket és tüneteket, mint például a transzaminázok szintjének és az összbilirubinszintnek az emelkedését. A fertőző és a betegséggel összefüggő etiológiákat ki kell zárni.

3. vagy 4. fokozatú transzamináz- vagy összbilirubinszint-emelkedés esetén a nivolumab, vagy az ipilimumabbal kombinált nivolumab adását végleg abba kell hagyni, és 1–2 mg/ttkg/nap metilprednizolonnal egyenértékű kortikoszteroid adását kell kezdeni.

2. fokozatú transzaminázszint- és összbilirubinszint-emelkedés esetén a nivolumab vagy az ipilimumabbal kombinált nivolumab adását fel kell függeszteni. Ezeknek a laboratóriumi értékeknek a tartós emelkedését 0,5–1 mg/ttkg/nap metilprednizolonnal egyenértékű kortikoszteroid dózisok adásával kell kezelni. A tünetek javulásakor a kortikoszteroid fokozatos leépítését követően a nivolumab vagy az ipilimumabbal kombinált nivolumab adását szükség esetén újra el lehet kezdeni. Ha a kortikoszteroidok elkezdése ellenére a tünetek súlyosbodnak vagy nem javulnak, akkor a kortikoszteroid dózisát 1–2 mg/ttkg/nap metilprednizolon-ekvivalensre kell emelni, és a nivolumab vagy az ipilimumabbal kombinált nivolumab alkalmazását végleg abba kell hagyni.

Immunrendszeri eredetű nephritis és veseműködési zavar

A nivolumab-monoterápia vagy az ipilimumabbal kombinált nivolumab mellett súlyos nephritist és veseműködési zavart észleltek (lásd 4.8 pont). A betegeknél monitorozni kell a nephritisre vagy veseműködési zavarra utaló jeleket és tüneteket. A legtöbb betegnél tünetmentes szérumkreatininszint-emelkedés jelentkezik. A betegséggel összefüggő etiológiákat ki kell zárni.

4. fokozatú szérumkreatininszint-emelkedés esetén a nivolumabot vagy az ipilimumabbal kombinált nivolumabot végleg abba kell hagyni, és 1–2 mg/ttkg/nap metilprednizolonnal egyenértékű kortikoszteroid dózis adását kell kezdeni.

2. vagy 3. fokozatú szérumkreatininszint-emelkedés esetén a nivolumab vagy az ipilimumabbal kombinált nivolumab adását fel kell függeszteni, és 0,5–1 mg/ttkg/nap metilprednizolonnal egyenértékű kortikoszteroid dózis adását kell kezdeni. A tünetek javulásakor a kortikoszteroid fokozatos leépítését követően a nivolumab vagy az ipilimumabbal kombinált nivolumab adását újra el lehet kezdeni. Ha a kortikoszteroidok elkezdése ellenére a tünetek súlyosbodnak vagy nem javulnak, akkor a dózist 1–2 mg/ttkg/nap metilprednizolon-ekvivalensre kell emelni, és a nivolumab vagy az ipilimumabbal kombinált nivolumab alkalmazását végleg abba kell hagyni.

Immunrendszeri eredetű endokrin betegségek

A nivolumab-monoterápia vagy az ipilimumabbal kombinált nivolumab mellett súlyos endokrin betegségeket, köztük hypothyreosist, hyperthyreosist, mellékvesekéreg-elégtelenséget (beleértve a másodlagos mellékvesekéreg-elégtelenséget is), hypophysitist (beleértve a hypopituitarismust is), diabetes mellitust és diabeteses ketoacidosist észleltek (lásd 4.8 pont).

A betegeknek monitorozni kell az endokrin betegségek és a hyperglykaemia okozta klinikai jeleket és tüneteket, valamint a pajzsmirigy működés eltéréseit (a kezelés kezdetén, rendszeresen a kezelés alatt és a klinikai vizsgálatoknak megfelelően). A betegeknek jelentkezhet fáradtság, fejfájás, a mentális státusz megváltozása, hasi fájdalom, széklethabitus-változás és hypotonia vagy nem specifikus tünetek, amelyek egyéb okokra emlékeztethetnek, mint például az agyi áttétek vagy az alapbetegség. Hacsak egy alternatív etiológia nem kerül azonosításra, az endokrin betegségek okozta jeleket vagy tüneteket immunrendszeri eredetűnek kell tartani.

Tüneteket okozó hypothyreosis esetén a nivolumab vagy az ipilimumabbal kombinált nivolumab adását fel kell függeszteni, és szükség esetén pajzsmirigyhormon-pótlást kell kezdeni. Tüneteket okozó hyperthyreosis esetén a nivolumab vagy az ipilimumabbal kombinált nivolumab adását fel kell függeszteni, és szükség esetén antithyroid gyógyszer adását kell kezdeni. Ha a pajzsmirigy akut gyulladására van gyanú, 1–2 mg/ttkg/nap metilprednizolonnal egyenértékű kortikoszteroid adását is mérlegelni kell. A tünetek javulásakor a kortikoszteroid fokozatos leépítését követően a nivolumab vagy az ipilimumabbal kombinált nivolumab adását szükség esetén újra el lehet kezdeni. A megfelelő hormonpótlás alkalmazásának biztosítása érdekében a pajzsmirigyműködés monitorozását folytatni kell. Életveszélyes hyperthyreosis vagy hypothyreosis esetén a nivolumab, vagy az ipilimumabbal kombinált nivolumab adását végleg abba kell hagyni.

Tüneteket okozó 2. fokozatú mellékvesekéreg-elégtelenség esetén a nivolumab vagy az ipilimumabbal kombinált nivolumab adását fel kell függeszteni, és szükség esetén fiziológiás kortikoszteroid-pótlást kell kezdeni. Súlyos (3. fokozatú) vagy életveszélyes (4. fokozatú) mellékvesekéreg-elégtelenség esetén a nivolumab vagy az ipilimumabbal kombinált nivolumab adását végleg abba kell hagyni. A megfelelő kortikoszteroidpótlás alkalmazásának biztosítása érdekében a mellékveseműködés és a hormonszintek monitorozását folytatni kell.

Tüneteket okozó 2. vagy 3. fokozatú hypophysitis esetén a nivolumab, vagy az ipilimumabbal kombinált nivolumab adását fel kell függeszteni, és szükség esetén hormonpótlást kell kezdeni. Ha az agyalapi mirigy akut gyulladására van gyanú, 1–2 mg/ttkg/nap metilprednizolonnal egyenértékű kortikoszteroid adását is mérlegelni kell. A tünetek javulásakor a kortikoszteroid fokozatos leépítését követően a nivolumab vagy az ipilimumabbal kombinált nivolumab adását szükség esetén újra el lehet kezdeni. Életveszélyes (4. fokozatú) hypophysitis esetén a nivolumab vagy az ipilimumabbal kombinált nivolumab adását végleg abba kell hagyni. A megfelelő hormonpótlás alkalmazásának biztosítása érdekében az agyalapi mirigy-működés és a hormonszintek monitorozását folytatni kell.

Tüneteket okozó diabetes esetén a nivolumab vagy az ipilimumabbal kombinált nivolumab adását fel kell függeszteni, és szükség esetén inzulin-pótlást kell kezdeni. A megfelelő inzulin-pótlás alkalmazásának biztosítása érdekében a vércukorszint monitorozását folytatni kell. Életveszélyes diabetes esetén a nivolumab vagy az ipilimumabbal kombinált nivolumab adását végleg abba kell hagyni.

Immunrendszeri eredetű cutan mellékhatások

Az ipilimumabbal kombinált nivolumab, valamint ritkábban a nivolumab-monoterápia mellett súlyos bőrkíütést észleltek (lásd 4.8 pont). A nivolumab vagy az ipilimumabbal kombinált nivolumab adását 3. fokozatú bőrkíütés esetén el kell halasztani, és 4. fokozatú bőrkíütés esetén abba kell hagyni. A súlyos bőrkíütést 1–2 mg/ttkg/nap metilprednizolonnal egyenértékű, nagy dózisú kortikoszteroiddal kell kezelni.

SJS és TEN ritka eseteit figyelték meg, melyek közül néhány halálos kimenetelű volt. Ha a SJS vagy TEN okozta jelek vagy tünetek mutatkoznak, a nivolumab- vagy az ipilimumabbal kombinált nivolumab-kezelést meg kell szakítani, és a beteget az ennek kivizsgálására és kezelésére szakosodott osztályra kell irányítani. Ha a betegnél a nivolumab vagy az ipilimumabbal kombinált nivolumab alkalmazása során alakul ki SJS vagy TEN, a kezelés végleges abbahagyása javasolt (lásd 4.2 pont).

Elővigyázatosság szükséges, amikor egy olyan betegnél mérlegelik a nivolumab-kezelés alkalmazását, akinél korábban súlyos vagy életveszélyes cutan mellékhatást tapasztaltak egy másik, immunstimuláns daganatellenes szerrel történő kezelés során.

Egyéb immunrendszeri eredetű mellékhatások

Az alábbi immunrendszeri eredetű mellékhatásokról számoltak be a nivolumab-monoterápiával vagy ipilimumabbal kombinációban alkalmazott nivolumabbal kezelt betegek kevesebb, mint 1%-ánál a klinikai vizsgálatokban, a különböző dózisok és tumor típusok mellett: pancreatitis, uveitis, demyelinizatio, autoimmun neuropathia (beleértve a nervus facialis és a nervus abducens paresist is), Guillain-Barré-szindróma, myasthenia gravis, myastheniás szindróma, asepticus meningitis, encephalitis, gastritis, sarcoidosis, duodenitis, myositis, myocarditis, rhabdomyolysis és myelitis. A forgalomba hozatalt követően Vogt–Koyanagi–Harada-szindróma, mellékpajzsmirigy-alulműködés és nem fertőző cystitis eseteiről számoltak be (lásd 4.2 és 4.8 pont).

A gyanított immunrendszeri eredetű mellékhatások esetén adekvát vizsgálatot kell végezni az etiológia megerősítése vagy az egyéb okok kizárása érdekében. A mellékhatás súlyossága alapján a nivolumab vagy az ipilimumabbal kombinált nivolumab adását fel kell függeszteni, és kortikoszteroidokat kell adni. A tünetek javulásakor a kortikoszteroid fokozatos leépítését követően a nivolumab vagy az ipilimumabbal kombinált nivolumab adását újra el lehet kezdeni. A nivolumab vagy az ipilimumabbal kombinált nivolumab adását minden olyan súlyos, immunrendszeri eredetű mellékhatás esetén, ami visszatér, és bármilyen életveszélyes immunrendszeri eredetű mellékhatás esetén végleg abba kell hagyni.

A nivolumab és az ipilimumabbal kombinált nivolumab kezelés során myotoxicitás (myositis, myocarditis és rhabdomyolysis) eseteiről számoltak be, melyek közül néhány halálos kimenetelű volt. Ha a betegnél myotoxicitásra utaló jelek és tünetek alakulnak ki, szoros monitorozásra van szükség és a beteget késlekedés nélkül szakorvoshoz kell irányítani kivizsgálás, valamint kezelés céljából. A myotoxicitás súlyosságától függően a nivolumab- vagy az ipilimumabbal kombinált nivolumab-kezelést fel kell függeszteni, vagy végleg abba kell hagyni (lásd 4.2 pont), és megfelelő kezelést kell alkalmazni.

A myocarditis diagnosztizálásához erős gyanújelek fennállása szükséges. A cardialis és cardio-pulmonalis tünetekkel rendelkező betegeket ki kell vizsgálni a lehetséges myocarditis szempontjából. Myocarditis gyanúja esetén azonnal nagy dózisú szteroid-kezelést (1–2 mg/ttkg/nap prednizon vagy 1–2 mg/ttkg/nap metilprednizolon) kell elkezdeni és azonnali kardiológiai konzultációt kell kezdeményezni a jelenlegi klinikai irányelveknek megfelelő diagnosztikai eljárásokkal együtt. Amint a myocarditis diagnózisa megerősítést nyert, a nivolumab vagy az ipilimumabbal kombinált nivolumab-kezelést el kell halasztani, vagy véglegesen abba kell hagyni (lásd 4.2 pont).

A forgalomba hozatal utáni szakaszban a transzplantált szerv rejectiójáról számoltak be a PD-1 inhibitorokkal kezelt betegeknél. A nivolumab-kezelés növelheti a szervtranszplantáltak esetén a rejectio kockázatát. Ezeknél a betegeknél mérlegelni kell a nivolumab-kezelés előnyeit a lehetséges kilökődés kockázatával szemben.

A monoterápiaként és ipilimumabbal kombinációban alkalmazott nivolumab-kezelés kapcsán haemophagocytás lymphohistiocytosist (HLH) figyeltek meg. Körültekintéssel kell eljárni, ha a nivolumabot monoterápiában vagy ipilimumabbal kombinálva alkalmazzák. Amennyiben HLH-t diagnosztizálnak, az önmagában vagy ipilimumabbal együtt alkalmazott nivolumab adását fel kell függeszteni és meg kell kezdeni a HLH kezelését.

Infúziós reakciók

A nivolumab vagy az ipilimumabbal kombinált nivolumab klinikai vizsgálataiban súlyos infúziós reakciókról számoltak be (lásd 4.8 pont). Súlyos vagy életveszélyes infúziós reakció esetén a nivolumab, vagy az ipilimumabbal kombinált nivolumab-infúziót fel kell függeszteni, és megfelelő kezelést kell kezdeni. Azok a betegek, akiknek enyhe vagy közepesen súlyos infúziós reakciójuk van, szoros monitorozás, valamint az infúziós reakciók megelőzésére vonatkozó intézményi terápiás ajánlásokban foglalt premedikáció alkalmazása mellett kaphatják a nivolumabot vagy az ipilimumabbal kombinált nivolumabot.

Betegségspecifikus óvintézkedések

Előrehaladott melanoma

Azokat a betegeket, akiknek a kiindulási teljesítménypontszáma ≥ 2 , akiknek aktív agyi metastasisaik vagy leptomeningealis metastasisaik, autoimmun betegségük volt, és azokat a betegeket, akik a vizsgálatba való belépés előtt szisztémás immunszuppresszánsokat kaptak, kizárták a nivolumab vagy az ipilimumabbal kombinált nivolumab pivotális klinikai vizsgálataiból (lásd 4.5 és 5.1 pont). Az ocularis/uvealis melanomában szenvedő betegeket kizárták a melanoma pivotális klinikai vizsgálatokból. Emellett a CA209037 vizsgálatból kizárták azokat a betegeket, akiknek anti-CTLA-4-kezeléssel összefüggő, 4. fokozatú mellékhatásuk volt (lásd 5.1 pont). A CA209172 klinikai vizsgálatba azokat a betegeket is bevonták, akiknek a kiindulási teljesítménypontszáma 2, kezelt leptomeningealis metastasisaik, ocularis/uvealis melanomájuk, autoimmun betegségük volt, valamint azokat a betegeket, akiknél a korábbi CTLA-4-kezeléssel összefüggő 3.-4. fokozatú mellékhatások fordultak elő (lásd 5.1 pont). A vizsgálatba történő bevonás előtt immunszuppresszáns-kezelésben részesült, és aktív agyi vagy leptomeningealis metastasisban szenvedő betegekre vonatkozóan nincsenek adatok, ezért a nivolumabot a potenciális előny/kockázat egyéni alapon történő gondos mérlegelése után, óvatosan kell alkalmazni ezekben a populációkban.

A nivolumab-monoterápiához képest az ipilimumabbal kombinált nivolumab alkalmazása esetén a progressziómentes túlélés emelkedését csak az alacsony PD-L1-expressziót mutató tumorú betegeknél igazolták. A teljes túlélés javulása a magas PD-L1-expressziót mutató tumorú betegek körében (PD-L1 $\geq 1\%$) hasonló volt az ipilimumabbal kombinált nivolumab és a nivolumab-monoterápia esetén. A kombináció elkezdése előtt javasolt, hogy az orvosok gondosan értékeljék az egyes betegeket és a daganat jellemzőit, figyelembe véve a kombinációnak a nivolumab monoterápiához viszonyítva megfigyelt előnyeit és toxicitását (lásd 4.8 és 5.1 pont).

A nivolumab alkalmazása gyorsan progrediáló melanomás betegeknél

Az orvosoknak figyelembe kell venniük, hogy a nivolumab hatása késleltetve jelentkezik, mielőtt olyan betegeknél kezdenék el a kezelést, akik gyorsan progrediáló betegségben szenvednek (lásd 5.1 pont).

Melanoma adjuváns kezelése

Nincsenek a melanomás betegek adjuváns kezelésre vonatkozó adatok olyanoknál, akiknél az alábbi kockázati tényezők fordultak elő (lásd 4.5 és 5.1 pont):

- korábbi autoimmun betegségben szenvedő, illetve szisztémás kortikoszteroidokkal (naponta ≥ 10 mg vagy azzal egyenértékű prednizon) vagy más immunszuppresszív szerekkel való kezelésre szoruló betegek,
- előzőleg melanoma kezelésben részesültek (azok kivételével, akik műtéten estek át, a központi idegrendszeri léziók idegsebészeti reszekcióját követően adjuváns sugárterápiában részesültek

és a korábbi adjuváns interferon-kezelést a randomizációt megelőzően legalább 6 hónappal befejezték),

- korábban anti-PD-1-, anti-PD-L1-, anti-PD-L2-, anti-CD137- vagy anti CTLA-4-antitest-terápiát kaptak (beleértve az ipilimumabot és más, a T-sejt kostimulációs és ellenőrzőpont útvonalakat célzó antitestet vagy készítményt)
- 18 éven aluliak.

Adatok hiányában a nivolumabot a potenciális előny/kockázat egyéni alapon történő gondos mérlegelése után, óvatosan kell alkalmazni ezekben a populációkban.

Nem kissejtes tüdőcarcinoma

A nem kissejtes tüdőcarcinoma első vonalbeli kezelése

Azokat a betegeket, akik aktív autoimmun betegségben, tünetekkel járó intersticiális tüdőbetegségben vagy szisztémás immunszuppressziót igénylő betegségekben szenvedtek, aktív (kezeletlen) agyi metastasisaik voltak, akik korábban szisztémás kezelést kaptak előrehaladott betegségre, illetve akik EGFR-mutációt hordoztak vagy akiknél ALK-transzlokációk voltak jelen, kizárták a nem kissejtes tüdőcarcinoma első vonalbeli kezelése érdekében végzett pivotális vizsgálatból (lásd 4.5 és 5.1 pont). Idős (≥ 75 éves) betegek vonatkozásában korlátozott a rendelkezésre álló adatok mennyisége (lásd 5.1 pont). Ebben a betegpopulációban az ipilimumabbal és kemoterápiával kombinált nivolumabot körültekintéssel, a potenciális előny/kockázat egyéni alapon történő gondos mérlegelése után kell alkalmazni.

A nem kissejtes tüdőcarcinoma kezelése megelőző kemoterápiát követően

Azokat a betegeket, akiknek a kiindulási teljesítménypontszáma ≥ 2 , akiknek aktív agyi metastasisaik vannak, vagy autoimmun betegségben, tünetekkel járó intersticiális tüdőbetegségben szenvednek és azokat a betegeket, akik a vizsgálatba való belépés előtt szisztémás immunszuppresszánsokat kaptak, kizárták a nem kissejtes tüdőcarcinomában végzett pivotális klinikai vizsgálatokból (lásd 4.5 és 5.1 pont). Azokat a betegeket is bevonták a CA209171 klinikai vizsgálatba, akiknek a kiindulási teljesítménypontszáma 2 volt (lásd 5.1 pont). A vizsgálatba történő bevonás előtt immunszuppresszáns-kezelésben részesült betegek esetében, továbbá szimptomatikus intersticiális tüdőbetegségben, vagy aktív agyi metastasisban, valamint autoimmun betegségben szenvedő betegekre vonatkozóan nincsenek adatok, ezért a nivolumabot a potenciális előny/kockázat egyéni alapon történő gondos mérlegelése után, óvatosan kell alkalmazni ezekben a populációkban. Az orvosoknak figyelembe kell venniük a nivolumab hatásának késleltetett megjelenését a kezelés elkezdése előtt a rosszabb prognosztikai jellemzőjű és/vagy agresszív betegségben szenvedő betegeknél. Nem squamosus nem kissejtes tüdőcarcinomában 3 hónapon belül nagyobb számú halálesetet észleltek a nivolumab mellett, mint a docetaxel esetén. A korai halálozással járó tényezők a rosszabb prognosztikai jellemzők és/vagy az agresszív betegség voltak, amennyiben együtt jártak a tumor által expresszált PD-L1 alacsony szintjével vagy teljes hiányával (lásd 5.1 pont).

Az NSCLC neoadjuváns kezelése

A reszekálható NSCLC neoadjuváns kezelésében végzett pivotális klinikai vizsgálatokból kizárták azokat a betegeket, akiknek a kiindulási teljesítménypontszáma ≥ 2 volt, akik autoimmun betegségben vagy tünetekkel járó intersticiális tüdőbetegségben szenvedtek, akiknél szisztémás immunszuppressziót igénylő kórállapot, nem reszekálható vagy metasztatikus betegség állt fenn, akik reszekálható betegségük miatt korábban daganatellenes kezelésben részesültek, vagy akiknél ismert EGFR-mutáció vagy ALK-transzlokáció volt kimutatható (lásd 5.1 pont). A nivolumabot kemoterápiával kombinálva a potenciális előny/kockázat egyéni alapon történő gondos mérlegelése után kell alkalmazni ezekben a populációkban, mivel nem állnak rendelkezésre erre vonatkozó adatok.

A nem kissejtes tüdőcarcinoma neoadjuváns és adjuváns kezelése

Az NSCLC neoadjuváns és adjuváns kezelésében végzett pivotális klinikai vizsgálatból kizárták azokat a betegeket, akiknek a kiindulási teljesítménypontszáma ≥ 2 volt, akik legalább 2. fokozatú perifériás neuropathiában, aktív autoimmun betegségben vagy tünetekkel járó intersticiális tüdőbetegségben szenvedtek, akiknél szisztémás immunszuppressziót igénylő kórállapot, nem reszekálható vagy metasztatikus betegség állt fenn, akik reszekálható betegségük miatt korábban daganatellenes kezelésben részesültek, akiknél EGFR mutáció vagy ismert ALK transzlokáció volt kimutatható, vagy akiknél agyi metastázis volt jelen (lásd 4.5 és 5.1 pont). Adatok hiányában a

kemoterápiával kombinációban alkalmazott nivolumabot óvatosan kell alkalmazni ezekben a populációkban, a potenciális előny/kockázat egyéni alapon történő gondos mérlegelése után.

Malignus pleuralis mesothelioma

A primitív peritonealis, pericardialis, here- vagy tunica vaginalis mesotheliomában, interstitialis tüdőbetegségben, aktív autoimmun betegségben, szisztémás immunszuppressziót igénylő betegségekben és agyi metasztázisban szenvedő betegeket kizárták az MPM első vonalbeli kezelésére végzett pivotális vizsgálatból (kivéve, ha a daganatot műtéti úton eltávolították vagy sztereotaxiás sugárterápiával kezelték, és a vizsgálatba való beválasztás előtti 3 hónapon belül a beteg állapota nem romlott) (lásd 4.5 és 5.1 pont). Adatok hiányában az ipilimumabbal kombinációban alkalmazott nivolumabot a potenciális előny/kockázat egyéni alapon történő mérlegelése után óvatosan kell alkalmazni ezekben a populációkban.

Vesesejtes carcinoma

Nivolumab vagy ipilimumabbal kombinált nivolumab

Azokat a betegeket, akiknek a kórelőzményében bármiféle, egyidejűleg fennálló agyi metastasis, aktív autoimmun betegség vagy szisztémás immunszuppressziót igénylő betegségek szerepeltek, kizárták a nivolumab vagy az ipilimumabbal kombinált nivolumab klinikai vizsgálataiból (lásd 4.5 és 5.1 pont). Adatok hiányában a nivolumabot vagy az ipilimumabbal kombinált nivolumabot a potenciális előny/kockázat egyéni alapon történő gondos mérlegelése után, óvatosan kell alkalmazni ezekben a betegpopulációkban.

Kabozantinibbel kombinált nivolumab

Azokat a betegeket, akiknél bármilyen aktív agyi metastasis, autoimmun betegség vagy szisztémás immunszuppressziót igénylő betegség fennállt, kizárták a kabozantinibbel kombinált nivolumab klinikai vizsgálataiból (lásd 4.5 és 5.1 pont). Adatok hiányában a kabozantinibbel kombinált nivolumabot a potenciális előny/kockázat egyéni alapon történő gondos mérlegelése után, óvatosan kell alkalmazni ezekben a betegpopulációkban.

Előrehaladott vesesejtes carcinomában szenvedő betegeknél kabozantinibbel kombinációban alkalmazott nivolumab-kezelés esetén gyakrabban számoltak be 3. és 4. fokozatú GOT- és GPT-szint emelkedésről, mint nivolumab-monoterápia esetén (lásd 4.8 pont). A májenzim-értékeket a kezelés megkezdése előtt, illetve a kezelés ideje alatt rendszeres időközönként ellenőrizni kell. A szakmai irányelveket mindkét gyógyszerre vonatkozóan be kell tartani (lásd 4.2 pont, és olvassa el a kabozantinib Alkalmazási előírását).

Klasszikus Hodgkin-lymphoma

Az aktív autoimmun betegségben és a tünetekkel járó interstitialis tüdőbetegségben szenvedő betegeket kizárták a cHL klinikai vizsgálataiból (lásd 5.1 pont). Adatok hiányában ezekben a populációkban a nivolumabot a potenciális előny/kockázat egyéni alapon történő gondos mérlegelése után, óvatosan kell alkalmazni.

Allogén haemopoeticus őssejt-transzplantáció (haematopoietic stem cell transplant – HSCT) szövődményei klasszikus Hodgkin-lymphomában

Akut graft-versus-host betegség (graft-versus-host disease – GVHD) és transzplantációval kapcsolatos halálozás (transplant related mortality – TRM) eseteit figyelték meg a korábbi nivolumab-expozíciót követően allogén HSCT-n átesett cHL-ben szenvedő betegeknél. A HSCT lehetséges előnyeinek és a transzplantációs szövődmények potenciálisan fokozott kockázatának gondos mérlegelése minden esetben egyedileg szükséges (lásd 4.8 pont).

A forgalomba hozatalt követően az allogén HSCT-n átesett, nivolumabbal kezelt betegeknél gyorsan kialakuló és súlyos GVHD-t jelentettek, amelyek közül néhány halálos kimenetelű volt. A nivolumab-kezelés fokozhatja a súlyos GVHD és a haláleset kockázatát azoknál a betegeknél, akik előzetesen allogén HSCT-n estek át, különösen azoknál, akik kórtörténetében GVHD szerepelt. Ezeknél a betegeknél mérlegelni kell a nivolumab-kezelés előnyeit a lehetséges kockázattal szemben (lásd 4.8 pont).

Fej–nyaki rák

Azokat a betegeket, akinek a kiindulási teljesítménypontszáma ≥ 2 volt, aktív agyi vagy leptomeningealis áttétek voltak, aktív autoimmun betegségük volt, egészségi állapotuk szisztémás immunszuppressziót igényelt, vagy primer tumoruk nasopharynx vagy nyálmirigy tumor volt, kizárták a fej–nyaki laphámsejtes carcinomában végzett klinikai vizsgálatból (lásd 4.5 és 5.1 pont). Adatok hiányában a nivolumabot a potenciális előny/kockázat egyéni alapon történő gondos mérlegelése után, óvatosan kell alkalmazni ezekben a populációkban.

Az orvosoknak figyelembe kell venniük a nivolumab hatásának késleltetett megjelenését a kezelés elkezdése előtt a rosszabb prognosztikai jellemzőjű és/vagy agresszív betegségben szenvedő betegeknél. Fej–nyak-rák esetén 3 hónapon belül nagyobb számú halálesetet észleltek a nivolumab mellett, mint a docetaxel esetén. A korai halálozással összefüggő tényezők az ECOG-teljesítményszám, a korábbi platina-kezelés során gyorsan progrediáló betegség, valamint a nagy tumorméret voltak.

Urothelialis carcinoma

Előrehaladott urothelialis carcinoma kezelése

Azokat a betegeket, akiknek a kiindulási teljesítménypontszáma ≥ 2 volt, aktív agyi metasztázisaik vagy leptomeningealis metasztázisaik voltak, aktív autoimmun betegségük volt vagy egészségi állapotuk szisztémás immunszuppressziót igényelt, kizárták az urothelialis carcinomában végzett klinikai vizsgálatokból (lásd 4.5 és 5.1 pont). Adatok hiányában a nivolumabot a potenciális előny/kockázat egyéni alapon történő gondos mérlegelése után, óvatosan kell alkalmazni ezekben a populációkban.

Az urothelialis carcinoma adjuváns kezelése

Az urothelialis carcinoma adjuváns kezelésének klinikai vizsgálatából kizárták a ≥ 2 -es kiindulási teljesítménypontszámú betegeket (kivéve azokat a 2-es kiindulási teljesítménypontszámú betegeket, akik nem részesültek ciszplatinalapú neoadjuváns kemoterápiában, és akiket ciszplatin adjuváns kemoterápiára nem tartanak alkalmasnak), továbbá kizárták azokat, akiknél a műtétet követően a betegség bizonyítottan fennállt, illetve akiknek aktív autoimmun betegségük vagy szisztémás immunszuppressziót igénylő betegségük volt (lásd 4.5 és 5.1 pont). Adatok hiányában a nivolumabot a potenciális előny/kockázat egyéni alapon történő mérlegelése után óvatosan kell alkalmazni ezekben a populációkban.

dMMR vagy MSI-H colorectalis carcinoma

Azokat a betegeket, akiknek a kiindulási teljesítménypontszáma ≥ 2 volt, aktív agyi metasztázisaik vagy leptomeningealis metasztázisaik voltak, aktív autoimmun betegségük volt vagy egészségi állapotuk szisztémás immunszuppressziót igényelt, kizárták a dMMR vagy MSI-H metasztatikus colorectalis carcinomában végzett klinikai vizsgálatokból (lásd 4.5 és 5.1 pont). Adatok hiányában az ipilimumabbal kombinációban alkalmazott nivolumabot a potenciális előny/kockázat egyéni alapon történő mérlegelése után óvatosan kell alkalmazni ezekben a populációkban.

A nyelőcső laphámsejtes carcinomája

Az OSCC első vonalbeli kezelése

Az OSCC-ben végzett klinikai vizsgálatból kizárták azokat a betegeket, akiknél a kiindulási teljesítménypontszám ≥ 2 , a kórtörténetben egyidejűleg előforduló agyi metasztázisok szerepeltek, aktív autoimmun betegségük, vagy szisztémás immunszuppressziót igénylő betegségük volt, illetve a tumornak a nyelőcsődaganattal szomszédos szervekbe való nyilvánvaló inváziója miatt nagy volt a vérzés vagy sipoly kialakulásának kockázata (lásd 4.5 és 5.1 pont). Adatok hiányában az ipilimumabbal vagy kemoterápiával kombinációban alkalmazott nivolumabot a potenciális előny/kockázat gondos, egyénre szabott mérlegelését követően óvatosan kell alkalmazni ezekben a populációkban.

Az első vonalbeli OSCC-vizsgálatban az ipilimumabbal kombinált nivolumab esetében magasabb volt a 4 hónapon belüli halálozások száma a kemoterápiához képest. Az orvosoknak figyelembe kell venniük az ipilimumabbal kombinált nivolumab késleltetett hatáskezdését, mielőtt a kezelést rosszabb

prognosztikai jellemzőkkel és/vagy agresszív betegséggel rendelkező betegeknél megkezdik (lásd 5.1 pont).

Az OSCC kezelése korábbi első vonalbeli kemoterápiát követően

A laphámsejtes nyelőcsőcarcinomáról rendelkezésre álló klinikai adatok többsége ázsiai származású betegekre vonatkozik (lásd 5.1 pont).

Azokat a betegeket, akiknek a kiindulási teljesítménypontszáma ≥ 2 volt, tünetekkel járó vagy kezelést igénylő agyi metastasisaik voltak, nyilvánvaló tumorinvázió volt a nyelőcsőkönyvi szervekben (pl. az aorta vagy a légutak), aktív autoimmun-betegségük volt vagy egészségi állapotuk szisztémás immunszuppressziót igényelt, kizárták az OSCC-ben végzett klinikai vizsgálatokból (lásd 4.5 és 5.1 pont). Adatok hiányában a nivolumabot a potenciális előny/kockázat egyéni alapon történő gondos mérlegelése után, óvatosan kell alkalmazni ezekben a populációkban.

Az orvosoknak figyelembe kell venniük a nivolumab-hatás késleltetett megjelenését, mielőtt elkezdik a kezelést az OSCC-ben szenvedő betegeknél. A randomizálást követő 2,5 hónapon belül nagyobb számú halálesetet figyeltek meg a nivolumabbal kezelték körében a kemoterápiához viszonyítva. A korai halálozással összefüggő konkrét tényező(ke)t nem tudtak azonosítani (lásd 5.1 pont).

A nyelőcső vagy a gastroesophagealis junkció daganatának adjuváns kezelése

Azokat a betegeket, akiknek a kiindulási teljesítménypontszáma ≥ 2 volt, nem kaptak egyidejű kemoradioterápiás (CRT) kezelést a műtéti beavatkozás előtt, IV. stádiumú reszekálható betegségük vagy aktív autoimmun betegségük volt, vagy egészségi állapotuk szisztémás immunszuppressziót igényelt, kizárták a nyelőcső és a gastroesophagealis junkció daganatának klinikai vizsgálatából (lásd 4.5 és 5.1 pont). Adatok hiányában a nivolumabot a potenciális előny/kockázat-arány egyéni alapon történő gondos mérlegelése után, óvatosan kell alkalmazni ezekben a populációkban.

Gyomor-, gastroesophagealis junkció- vagy esophagealis adenocarcinoma

A gyomor-, a GEJ- vagy a nyelőcső-adenocarcinoma klinikai vizsgálatából kizárták azokat a betegeket, akiknek kiindulási ECOG teljesítménypontszáma ≥ 2 volt, illetve akiknél kezeletlen központi idegrendszeri metasztázisok, aktív, ismert vagy feltételezett autoimmun betegség vagy szisztémás immunszuppressziót igénylő egészségügyi állapot voltak jelen (lásd 4.5 és 5.1 pont). Adatok hiányában a nivolumabot kemoterápiával kombinálva óvatosan kell alkalmazni ezekben a populációkban, a potenciális előny/kockázat egyéni alapon történő gondos mérlegelése után.

A CA209649 vizsgálatból kizárták az ismert HER2-pozitív státuszú betegeket. A vizsgálatban részt vehettek bizonytalan státuszú betegek, akik a betegpopuláció 40,3%-át képviselték (lásd 5.1 pont).

Hepatocellularis carcinoma

A hepatocellularis carcinoma klinikai vizsgálatából kizárták azokat a betegeket, akiknek kiindulási ECOG teljesítménypontszáma ≥ 2 volt, illetve akiknél korábbi májátültetés, Child-Pugh C májbetegség, egyidejűleg előforduló agyi metasztázisok, kórtörténetben szereplő hepaticus encefalopátia (a randomizálást követő 12 hónapon belül), klinikailag jelentős ascites, HIV-fertőzés, vagy hepatitis B-vírus (HBV) és hepatitis C-vírus (HCV) vagy HBV és hepatitis D-vírus (HDV) aktív együttes fertőzése, aktív autoimmun betegség vagy szisztémás immunszuppressziót igénylő betegség voltak jelen (lásd 4.5 és 5.1 pont). A Child-Pugh B stádiumú hepatocellularis carcinomában szenvedő betegek vonatkozásában korlátozott a rendelkezésre álló adatok mennyisége. Adatok hiányában az ipilimumabbal kombinációban alkalmazott nivolumabot, majd azt követően a nivolumabot a potenciális előny/kockázat egyéni alapon történő mérlegelése után óvatosan kell alkalmazni ezekben a populációkban.

Hepatocellularis carcinomában a ipilimumabbal kombinált nivolumab esetében magasabb volt a 6 hónapon belüli halálozások száma a lenvatinibhez vagy szorafenibhez képest. Lehetséges, hogy a magasabb halálozási kockázat rossz prognosztikai jellemzőkhöz társul. Az orvosoknak mérlegelniük kell a kockázatot az ipilimumabbal kombinált nivolumab-kezelés megkezdése előtt a rosszabb prognosztikai jellemzőkkel rendelkező betegeknél.

Kontrollált nátrium-diétát tartó betegek

A készítmény milliliterenként 0,1 mmol (azaz 2,5 mg) nátriumot tartalmaz. Ez a készítmény 10 mg nátriumot tartalmaz 4 ml-ben, 25 mg nátriumot tartalmaz 10 ml-ben, 30 mg nátriumot tartalmaz 12 ml-ben, illetve 60 mg nátriumot tartalmaz 24 ml-ben injekciós üvegenként, ami sorrendben a WHO által felnőtteknek ajánlott, 2 g maximális napi nátriumbevitel 0,5%-ának, 1,25%-ának, 1,5%-ának és 3%-ának felel meg. A nátriumbevitel változhat abban az esetben, ha a hígítási lépésekhez nátrium-kloridot használnak.

Betegkártya

Minden OPDIVO-t felírónak ismernie kell az Orvosi információs és kezelési útmutatókat. A felírónak meg kell beszélnie a beteggel az OPDIVO-kezelés kockázatait. A felírás során át kell adni a betegnek a Betegkártyát.

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

A nivolumab egy humán monoklonális antitest, így farmakokinetikai interakciós vizsgálatokat nem végeztek. Mivel a monoklonális antitesteket nem metabolizálják a citokróm P450- (CYP) enzimek vagy az egyéb, gyógyszer-metabolizáló enzimek, ezeknek az enzimeknek az egyidejűleg alkalmazott gyógyszerekkel történő gátlása vagy indukciója várhatóan nem befolyásolja a nivolumab farmakokinetikai tulajdonságait.

A kölcsönhatások egyéb formái

Szisztémás immunszuppresszió

A kezelés megkezdésekor, a nivolumab elkezdése előtt a szisztémás kortikoszteroidok és egyéb immunszuppresszánsok alkalmazását kerülni kell, mivel fennáll annak a lehetősége, hogy gátolják a nivolumab farmakodinámiás aktivitását. Ugyanakkor a nivolumab-kezelés elkezdése után az immunrendszeri eredetű mellékhatások kezelésére alkalmazhatók szisztémás kortikoszteroidok és más immunszuppresszánsok. Az előzetes eredmények azt mutatják, hogy úgy tűnik, a szisztémás immunszuppresszió nivolumab-kezelés elkezdése utáni alkalmazása nem zárja ki eleve a nivolumabra adott választ.

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Terhesség

A nivolumab terhes nőknél történő alkalmazása tekintetében nem áll rendelkezésre információ. Állatkísérletek során embriofoetális toxicitást igazoltak (lásd 5.3 pont). Ismert, hogy a humán IgG4 átjut a placentáris barrieren. A nivolumab egy IgG4, ezért fennáll annak a lehetősége, hogy a nivolumab átjut az anyából a fejlődő magzatba. A nivolumab alkalmazása nem ajánlott terhesség alatt és olyan fogamzóképes korú nők esetén, akik nem alkalmaznak hatékony fogamzásgátlást, kivéve, ha a klinikai előnyök meghaladják a potenciális kockázatot. Hatékony fogamzásgátlás alkalmazandó a nivolumab utolsó dózisát követően, legalább 5 hónapon keresztül.

Szoptatás

Nem ismert, hogy a nivolumab kiválasztódik-e a humán anyatejbe. Mivel sok gyógyszer, köztük az antitestek is kiválasztódhatnak a humán anyatejbe, az anyatejjel táplált újszülöttekre/csecsemőkre nézve a kockázatot nem lehet kizárni. A nivolumab alkalmazása előtt el kell dönteni, hogy a szoptatást függesztik fel, vagy megszakítják a kezelést – figyelembe véve a szoptatás előnyét a gyermekre nézve, valamint a terápia előnyét az anyára nézve.

Termékenység

A nivolumab fertilitásra gyakorolt hatását értékelő vizsgálatokat nem végeztek. Így a nivolumab férfi és női fertilitásra gyakorolt hatása nem ismert.

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A nivolumab vagy az ipilimumabbal kombinált nivolumab kismértékben befolyásolhatja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket. A potenciális mellékhatások, például a fáradtság miatt (lásd 4.8 pont) a betegeknek azt kell javasolni, hogy legyenek óvatosak, amikor gépjárművet vezetnek vagy gépeket kezelnek, amíg nem biztosak abban, hogy a nivolumab nem befolyásolja őket hátrányosan.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

Nivolumab-monoterápia (lásd 4.2 pont)

A biztonságossági profil összefoglalása

A nivolumab monoterápia összesített adatállományában a különböző daganattípusok esetén (n = 4646) 2,3-28 hónapos minimális utánkövetési idővel a leggyakoribb mellékhatások ($\geq 10\%$) a következők voltak: fáradtság (44%), mozgásszervi fájdalom (28%), hasmenés (26%), bőrkiütés (24%), köhögés (22%), hányinger (22%), viszketés (19%), csökkent étvágy (17%), ízületi fájdalom (17%), székrekedés (16%), nehézlégzés (16%), alhasi fájdalom (15%), felső légúti fertőzés (15%), láz (13%), fejfájás (13%), anaemia (13%) és hányás (12%). A mellékhatások többsége enyhe – közepesen súlyos (1. vagy 2. fokozatú) volt. A 3-5-ös fokozatú mellékhatások előfordulási gyakorisága 44% volt, amelyből 0,3% volt a vizsgálati készítménynek tulajdonított, halálos kimenetelű mellékhatások aránya. Nem kissejtes tüdőcarcinoma esetén, legalább 63 hónapos követés során új biztonságossági szignált nem azonosítottak.

A mellékhatások táblázatos összefoglalása

A nivolumabbal monoterápiában kezelt betegek (n = 4646) esetén az összesített adatállományból származó mellékhatásokat a 8. táblázat mutatja be. Ezek a reakciók szervrendszeri és gyakorisági kategóriánként kerülnek bemutatásra. A gyakoriságok meghatározása: nagyon gyakori ($\geq 1/10$), gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$), nem gyakori ($\geq 1/1000 - < 1/100$), ritka ($\geq 1/10\,000 - < 1/1000$), nagyon ritka ($< 1/10\,000$), nem ismert (a gyakoriság a rendelkezésre álló posztmarketing adatokból nem állapítható meg). Az egyes gyakorisági kategóriákon belül a mellékhatások csökkenő súlyosság szerint kerülnek megadásra.

8. táblázat: Mellékhatások nivolumab-monoterápia esetén

	Nivolumab-monoterápia
Fertőző betegségek és parazitafertőzések	
Nagyon gyakori	felső légúti fertőzés
Gyakori	pneumonia ^a , bronchitis
Ritka	asepticus meningitis
Jó-, rosszindulatú és nem meghatározott daganatok (beleértve a cisztákat és polipokat is)	
Ritka	histiocytás necrotizáló lymphadenitis (Kikuchi lymphadenitis)
Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek	
Nagyon gyakori	lymphopenia ^b , anaemia ^{b,i} , leukopenia ^b , neutropenia ^{a,b} , thrombocytopenia ^b
Nem gyakori	eosinophilia
Nem ismert	haemophagocytás lymphohistiocytosis
Immunrendszeri betegségek és tünetek	
Gyakori	infúzióval összefüggő reakció (beleértve a citokinfelszabadulási szindrómát), túlérzékenység (beleértve az anaphylaxiás reakciót is)
Nem gyakori	sarcoidosis
Nem ismert	transzplantált szerv rejectiója ^f

	Nivolumab-monoterápia
Endokrin betegségek és tünetek	
Gyakori	hypothyreosis, hyperthyreosis, thyroiditis
Nem gyakori	mellékvesekéreg-elégtelenség ^l , hypopituitarismus, hypophysitis, diabetes mellitus
Ritka	diabeteses ketoacidosis, mellékpajzsmirigy-alulműködés
Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek	
Nagyon gyakori	csökkent étvágy, hyperglykaemia ^b
Gyakori	kiszáradás, testtömegcsökkenés, hypoglykaemia ^b
Nem gyakori	metabolikus acidosis
Nem ismert	tumorlysis-szindróma ^g
Idegrendszeri betegségek és tünetek	
Nagyon gyakori	fejfájás
Gyakori	perifériás neuropathia, szédülés
Nem gyakori	polyneuropathia, autoimmun neuropathia (beleértve a nervus facialis és a nervus abducens paresist is)
Ritka	Guillain–Barré-szindróma, demyelinisatio, myastheniás szindróma, encephalitis ^{a,k} , neuritis optica
Nem ismert	myelitis (beleértve a transzverzális myelitist is)
Szembetegségek és szemészeti tünetek	
Gyakori	homályos látás, száraz szem
Nem gyakori	uveitis
Nem ismert	Vogt–Koyanagi–Harada-szindróma ^f
Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek	
Gyakori	tachycardia, pitvarfibrillatio
Nem gyakori	myocarditis ^a , pericardium-betegség ^h , arrhythmia (beleértve a ventricularis arrhythmiát is)
Érbetegségek és tünetek	
Gyakori	hypertonia
Ritka	vasculitis
Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek	
Nagyon gyakori	dyspnoe ^a , köhögés
Gyakori	pneumonitis ^a , pleuralis folyadékgyülem
Nem gyakori	pulmonalis infiltratio
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	
Nagyon gyakori	hasmenés, hányás, hányinger, hasi fájdalom, székrekedés
Gyakori	colitis ^a , stomatitis, szájszárazság
Nem gyakori	pancreatitis, gastritis
Ritka	ulcus duodeni, exokrin hasnyálmirigy-elégtelenség, coeliakia
Máj- és epebetegségek, illetve tünetek	
Nem gyakori	hepatitis, cholestasis
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei	
Nagyon gyakori	bőrkiütés ^c , pruritus
Gyakori	vitiligo, száraz bőr, erythema, alopecia
Nem gyakori	psoriasis, rosacea, erythema multiforme, urticaria
Ritka	toxicus epidermalis necrolysis ^{a,d} , Stevens–Johnson-szindróma ^a
Nem ismert	lichen sclerosus ^g , egyéb lichen-betegség

	Nivolumab-monoterápia
A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei	
Nagyon gyakori	musculoskeletalis fájdalom ^e , arthralgia
Gyakori	arthritis
Nem gyakori	polymyalgia rheumatica
Ritka	Sjögren-szindróma, myopathia, myositis (beleértve a polymyositist is) ^a , rhabdomyolysis ^{a,d}
Vese- és húgyúti betegségek és tünetek	
Gyakori	veseelégtelenség (beleértve az akut vesekárosodást is) ^a
Ritka	tubulointerstitialis nephritis, nem fertőzőes eredetű cystitis
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók	
Nagyon gyakori	fáradtság, láz
Gyakori	fájdalom, mellkasi fájdalom, oedema ^l
Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei^b	
Nagyon gyakori	emelkedett GOT-szint, hyponatraemia, hypoalbuminaemia, emelkedett alkalikus foszfatázszint, emelkedett kreatininszint, emelkedett GPT-szint, emelkedett lipázszint, hyperkalaemia, emelkedett amilázszint, hypocalcaemia, hypomagnesaemia, hypokalaemia, hypercalcaemia
Gyakori	emelkedett összbilirubinszint, hypernatraemia, hypermagnesaemia

A 8. táblázatban bemutatott mellékhatások gyakorisága nem feltétlenül tulajdonítható egyedül a nivolumabnak, mivel ahhoz az alapbetegség is hozzájárulhat.

^a A befejezett vagy folyamatban lévő klinikai vizsgálatokban fatális kimenetelű eseteket jelentettek.

^b A laboratóriumi fogalmak esetén a gyakoriságok azoknak a betegeknek az arányát tükrözik, akiknél a vizsgálat megkezdéséhez képest a laboratóriumi értékek romlását észlelték. Lásd az „Egyes kiválasztott mellékhatások leírása, laboratóriumi eltérések” részt alább.

^c A bőrkiütés egy több összetevőből álló kifejezés, amelybe beletartozik a maculo papularis bőrkiütés, az erythematous bőrkiütés, a viszkető bőrkiütés, a follicularis bőrkiütés, a macularis bőrkiütés, a morbilliform bőrkiütés, a papularis bőrkiütés, a pustularis bőrkiütés, a vesicularis bőrkiütés, az exfoliatív bőrkiütés, a dermatitis, a dermatitis acneiformis, az allergiás dermatitis, az atopiás dermatitis, a dermatitis bullosa, az exfoliatív dermatitis, a dermatitis psoriasisiformis, a gyógyszer okozta bőrkiütés és a pemphigoid.

^d Az összesített adatállományon kívüli vizsgálatok során is jelentett mellékhatás. A gyakoriság a vizsgálati programban résztvevő összes beteg expozícióján alapul.

^e A musculoskeletalis fájdalom egy több összetevőből álló kifejezés, amelybe beletartozik a hátfájás, a csontfájdalom, a musculoskeletalis mellkasi fájdalom, a musculoskeletalis discomfot, a myalgia, a myalgia intercostalis, a nyakfájás, a végtagfájdalom és a gerincfájdalom.

^f A forgalomba hozatal követő esemény (lásd még 4.4 pont).

^g A klinikai vizsgálatokban, és a forgalomba hozatal követően jelentették.

^h A pericardium-betegség egy összefoglaló kifejezés, ami tartalmazza a pericarditist, a pericardialis folyadékgyülemet, a szívtamponádot és a Dressler-szindrómát is.

ⁱ Az anaemia egy összefoglaló kifejezés, amely tartalmazza többek között a haemolyticus anaemiát, az autoimmun anaemiát, az alacsony hemoglobinszintet, a vashiányos anaemiát és az alacsony vörösvértestszámot is.

^j Beleértve a mellékvesekéreg-elégtelenséget, akut mellékvesekéreg-elégtelenséget és a másodlagos mellékvesekéreg-elégtelenséget.

^k Beleértve az encephalitist és a limbikus encephalitist.

^l Az oedema összetett kifejezés, amely magában foglalja a generalizált oedemát, a perifériás oedemát, a perifériás duzzanatot és a duzzanatot.

Egyéb terápiás hatóanyagokkal kombinált nivolumab (lásd 4.2 pont)

A biztonságossági profil összefoglalása

A nivolumab kombinációban történő alkalmazása esetén a kezelés megkezdése előtt olvassa el az egyéb terápiás hatóanyagok alkalmazási előírását a biztonságossági profillal kapcsolatos további információkért.

Ipilimumabbal kombinált nivolumab (kemoterápiával vagy anélkül)

Az ipilimumabbal kombinációban (kemoterápiával vagy anélkül) alkalmazott nivolumab összesített adatállományában, a különböző daganattípusokban (n = 2626), legalább 6–47 hónapos utánkövetéssel, a leggyakoribb mellékhatások (≥ 10%) a következők voltak: fáradtság (47%), hasmenés (35%), bőrkiütés (37%), hányinger (27%), pruritus (29%), csont- és izomrendszeri fájdalom (26%), láz (23%), csökkent étvágy (22%), köhögés (21%), hasi fájdalom (18%), hányás (18%), székrekedés

(18%), arthralgia (18%), dyspnoe (17%), hypothyreosis (16%), fejfájás (15%), felső légúti fertőzés (13%), oedema (13%), valamint szédülés (10%). A 3–5-ös fokozatú mellékhatások előfordulási gyakorisága 66% volt az ipilimumabbal kombinációban (kemoterápiával vagy anélkül) alkalmazott nivolumab esetében, amelyből 1,0% volt a vizsgálati készítménynek tulajdonított, halálos kimenetelű mellékhatások aránya. Melanoma terápiájára a 3 mg/ttkg ipilimumab és 1 mg/ttkg nivolumab kombinációjával kezelt betegek esetében fáradtságról (62%), bőrképződésről (57%), hasmenésről (52%), hányingerről (42%), pruritusról (40%), pyrexia (36%) és fejfájásról (26%) számoltak be, az ipilimumabbal kombinációban (kemoterápiával vagy anélkül) alkalmazott nivolumab összesített adatállományában szereplő előfordulási gyakorisághoz képest legalább 10%-kal magasabb előfordulási gyakorisággal. NSCLC terápiájára a 1 mg/ttkg ipilimumabbal és kemoterápiával kombinációban alkalmazott 360 mg nivolumabbal kezelt betegek esetében anaemiáról (32%) és neutropeniáról (15%) számoltak be, az ipilimumabbal kombinációban (kemoterápiával vagy anélkül) alkalmazott nivolumab összesített adatállományában szereplő előfordulási gyakorisághoz képest legalább 10%-kal magasabb előfordulási gyakorisággal.

Kemoterápiával kombinált nivolumab

A kéthetente 240 mg vagy háromhetente 360 mg dózisban, kemoterápiával kombinációban alkalmazott nivolumab – különböző daganattípusokra vonatkozó – összesített adatállományában ($n = 1800$), ahol a reszekálható NSCLC-kezelés 3 ciklusát követően az utánkövetési idő legalább 7,4–23,6 hónap volt, a leggyakoribb ($\geq 10\%$) mellékhatások a hányinger (48%), fáradtság (40%), perifériás neuropathia (33%), csökkent étvágy (31%), székrekedés (31%), hasmenés (28%), hányás (24%), bőrképződés (19%), hasi fájdalom (18%), stomatitis (18%), musculoskeletális fájdalom (18%), láz (16%), köhögés (13%), oedema (beleértve a perifériás oedemát) (12%), és pruritus (11%) voltak. A 3–5. fokozatú mellékhatások előfordulási gyakorisága 69% volt a kemoterápiával kombinált nivolumab alkalmazása esetén, és 1,2% volt a kemoterápiával kombinált nivolumabnak tulajdonított, halálos kimenetelű mellékhatások aránya. A terápia medián időtartama 6,14 hónap (95%-os CI: 5,78; 6,60) volt a nivolumab kemoterápiával kombinált alkalmazása esetén. Reszekálható NSCLC esetében a betegek kilencvenhárom százaléka (93%) kapott 3 ciklus nivolumabot kemoterápiával kombinálva.

Kabozantinibbel kombinált nivolumab

A napi egyszeri 40 mg kabozantinibbel kombinált, minden 2. héten adott 240 mg nivolumab-kezelésben részesültek adatállományában RCC esetén ($n = 320$), minimum 16,0 hónapos utánkövetési idővel a leggyakoribb mellékhatások ($\geq 10\%$) a következők voltak: hasmenés (64,7%), fáradtság (51,3%), palmaris–plantaris erythrodysaesthesia szindróma (40,0%), stomatitis (38,8%), musculoskeletális fájdalom (37,5%), hypertonia (37,2%), bőrképződés (36,3%), hypothyreosis (35,6%), étvágycsökkenés (30,3%), hányinger (28,8%), hasi fájdalom (25,0%), dysgeusia (23,8%), felső légúti fertőzés (20,6%), köhögés (20,6%), pruritus (20,6%), arthralgia (19,4%), hányás (18,4%), dysphonia (17,8%), fejfájás (16,3%), dyspepsia (15,9%), szédülés (14,1%), székrekedés (14,1%), láz (14,1%), oedema (13,4%), izomgörcs (12,2%), dyspnoe (11,6%), proteinuria (10,9%) és hyperthyreosis (10,0%). A 3-5-ös fokozatú mellékhatások előfordulási gyakorisága 78% volt, amelyből 0,3% volt a vizsgálati készítménynek tulajdonított, halálos kimenetelű mellékhatások aránya.

A mellékhatások táblázatos összefoglalása

Az ipilimumabbal kombinációban (kemoterápiával vagy anélkül) alkalmazott nivolumabbal ($n = 2626$), kemoterápiával kombinált nivolumabbal ($n = 1800$), illetve kabozantinibbel kombinált nivolumabbal kezelt betegek ($n = 320$) összesített adatállományából származó mellékhatásokat a 9. táblázat mutatja be. A mellékhatások szervrendszerenként és gyakorisági kategóriáiként kerülnek bemutatásra. A gyakoriságok meghatározása: nagyon gyakori ($\geq 1/10$), gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$), nem gyakori ($\geq 1/1000 - < 1/100$), ritka ($\geq 1/10\,000 - < 1/1000$), nem ismert (a gyakoriság a rendelkezésre álló posztmarketing adatokból nem állapítható meg). Az egyes gyakorisági kategóriákon belül a mellékhatások csökkenő súlyosság szerint kerülnek megadásra.

9. táblázat: Más terápiás készítményekkel kombinációban alkalmazott nivolumabbal összefüggő mellékhatások

	Kombináció ipilimumabbal (kemoterápiával vagy anélkül)	Kombináció kemoterápiával	Kombináció kabozantinibbel
Fertőző betegségek és parazitafertőzések			
Nagyon gyakori	felső légúti fertőzés		felső légúti fertőzés
Gyakori	pneumonia, bronchitis, conjunctivitis	felső légúti fertőzés, pneumonia ^a	pneumonia
Ritka	asepticus meningitis		
Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek			
Nagyon gyakori	anaemia ^{b,j} , thrombocytopenia ^b , leukopenia ^b , lymphopenia ^b , neutropenia ^b	neutropenia ^b , anaemia ^{b,j} , leukopenia ^b , lymphopenia ^b , thrombocytopenia ^b	anaemia ^b , thrombocytopenia ^b , leukopenia ^b , lymphopenia ^b , neutropenia ^b
Gyakori	eosinophilia	febrilis neutropenia ^a	eosinophilia
Nem gyakori	febrilis neutropenia	eosinophilia	
Nem ismert	haemophagocytás lymphohistiocytosis		
Immunrendszeri betegségek és tünetek			
Gyakori	infúzióval összefüggő reakció (beleértve a citokinfelszabadulási szindrómát), túlérzékenység	túlérzékenység, infúzióval összefüggő reakció (beleértve a citokinfelszabadulási szindrómát)	túlérzékenység (beleértve az anaphylaxiás reakciót is)
Nem gyakori			infúzióval összefüggő túlérzékenységi reakció
Ritka	sarcoidosis		
Nem ismert	transzplantált szerv kilökődése ^g		
Endokrin betegségek és tünetek			
Nagyon gyakori	hypothyreosis		hypothyreosis, hyperthyreosis
Gyakori	hyperthyreosis, thyroiditis, mellékvesekéreg-elégtelenség, hypophysitis, hypopituitarismus, diabetes mellitus	hypothyreosis, hyperthyreosis, diabetes mellitus	mellékvesekéreg-elégtelenség
Nem gyakori	diabeteses ketoacidosis	mellékvesekéreg-elégtelenség, thyroiditis, hypopituitarismus, hypophysitis	hypophysitis, thyroiditis
Ritka	hypoparathyroidismus		
Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek			
Nagyon gyakori	csökkent étvágy, hyperglykaemia ^b , hypoglykaemia ^b	csökkent étvágy, hyperglykaemia ^b , hypoglykaemia ^b	csökkent étvágy, hypoglykaemia ^b , hyperglykaemia ^b , testtömegcsökkenés
Gyakori	dehydratio, hypoalbuminaemia, hypophosphataemia, testtömegcsökkenés	hypoalbuminaemia, hypophosphataemia	dehydratio
Nem gyakori	metabolikus acidózis		
Ritka		tumorlysis-szindróma	
Nem ismert	tumorlysis-szindróma ^h		

	Kombináció ipilimumabbal (kemoterápiával vagy anélkül)	Kombináció kemoterápiával	Kombináció kabozantinibbel
Idegrendszeri betegségek és tünetek			
Nagyon gyakori	fejfájás	perifériás neuropathia	dysgeusia, szédülés, fejfájás
Gyakori	szédülés, perifériás neuropathia	paraesthesia, szédülés, fejfájás	perifériás neuropathia
Nem gyakori	polyneuropathia, nervus peroneus paresis, autoimmun neuropathia (beleértve a nervus facialis és a nervus abducens paresist is), encephalitis, myasthenia gravis	Guillain–Barré-szindróma	autoimmun encephalitis, Guillain–Barré-szindróma, myastheniás szindróma
Ritka	Guillain–Barré-szindróma, neuritis, myelitis (beleértve a transzverzális myelitist is), neuritis optica	encephalitis	
Nem ismert		myelitis (beleértve a transzverzális myelitist is), neuritis optica	
A fül és az egyensúly-érzékelő szerv betegségei és tünetei			
Gyakori			tinnitus
Szembetegségek és szemészeti tünetek			
Gyakori	homályos látás, száraz szem	száraz szem, homályos látás	száraz szem, homályos látás
Nem gyakori	uveitis, episcleritis	uveitis	uveitis
Ritka	Vogt–Koyanagi–Harada-szindróma		
Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek			
Gyakori	tachycardia, pitvarfibrilláció	tachycardia, pitvarfibrilláció	pitvarfibrilláció, tachycardia
Nem gyakori	myocarditis ^a , arrhythmia (beleértve a ventricularis arrhythmiát is) ^a , bradycardia	myocarditis	myocarditis
Nem ismert	pericardium-betegség ⁱ		
Érbetegségek és tünetek			
Nagyon gyakori			hypertonia
Gyakori	hypertonia	thrombosis ^{a, k} , hypertonia, vasculitis	thrombosis ^k
Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek			
Nagyon gyakori	köhögés, dyspnoe	köhögés	dysphonia, dyspnoe, köhögés
Gyakori	pneumonitis ^a , tüdőembólia ^a , pleuralis folyadékgyülem	pneumonitis ^a , dyspnoe	pneumonitis, tüdőembólia, pleuralis folyadékgyülem, epistaxis

	Kombináció ipilimumabbal (kemoterápiával vagy anélkül)	Kombináció kemoterápiával	Kombináció kabozantinibbel
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek			
Nagyon gyakori	hasmenés, hányás, hányinger, hasi fájdalom, székrekedés	hasmenés ^a , stomatitis, hányás, hányinger, hasi fájdalom, székrekedés	hasmenés, hányás, hányinger, székrekedés, stomatitis, hasi fájdalom, dyspepsia
Gyakori	colitis ^a , pancreatitis, stomatitis, gastritis, szájszárazság	colitis, szájszárazság	colitis, gastritis, szájüregi fájdalom, szájszárazság, aranyér
Nem gyakori	duodenitis	pancreatitis	hasnyálmirigy-gyulladás, vékonybél-perforáció ^a , glossodynia
Ritka	bélperforáció ^a , exokrin hasnyálmirigy- elégtelenség, coeliakia		
Nem ismert		exokrin hasnyálmirigy- elégtelenség, coeliakia	exokrin hasnyálmirigy- elégtelenség, coeliakia
Máj- és epebetegségek, illetve tünetek			
Gyakori	hepatitis		hepatitis
Nem gyakori		hepatitis	
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei			
Nagyon gyakori	bőrkiütés ^c , pruritus	bőrkiütés ^c , pruritus	palmo–plantaris erythrodysaesthesia szindróma, bőrkiütés ^c , pruritus
Gyakori	alopecia, vitiligo, urticaria, száraz bőr, erythema,	palmo-plantaris erythrodysaesthesia szindróma, a bőr hiperpigmentációja, alopecia, száraz bőr, erythema	alopecia, száraz bőr, erythema, a hajszín megváltozása
Nem gyakori	Stevens– Johnson-szindróma, erythema multiforme, psoriasis, egyéb lichen- betegség ^d		psoriasis, urticaria
Ritka	toxicus epidermalis necrosis ^{a,e} , lichen sclerosus		
Nem ismert			lichen sclerosus, egyéb lichen-betegség
A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei			
Nagyon gyakori	csont- és izomrendszeri fájdalom ^f , arthralgia	csont- és izomrendszeri fájdalom ^f	csont- és izomrendszeri fájdalom ^f , arthralgia, izomgörcs
Gyakori	izomgörcsök, izomgyengeség, arthritis	arthralgia, izomgyengeség	arthritis
Nem gyakori	polymyalgia rheumatica, myopathia, myositis (beleértve a polymyositis- is) ^a		myopathia, osteonecrosis az állkapocsbán, fistula
Ritka	spondyloarthropathia, Sjögren-szindróma, rhabdomyolysis ^a		

	Kombináció ipilimumabbal (kemoterápiával vagy anélkül)	Kombináció kemoterápiával	Kombináció kabozantinibbel
Vese- és húgyúti betegségek és tünetek			
Nagyon gyakori			proteinuria
Gyakori	veseelégtelenség (beleértve az akut vesekárosodást is) ^a	veseelégtelenség ^a	veseelégtelenség, akut vesekárosodás
Nem gyakori	tubulointerstitialis nephritis, nephritis	nem fertőzőes eredetű cystitis, nephritis	nephritis
Ritka	nem fertőzőes eredetű cystitis		nem fertőzőes eredetű cystitis ^h
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók			
Nagyon gyakori	fáradtság, láz, oedema (beleértve a perifériás oedemát is)	fáradtság, láz, oedema (beleértve a perifériás oedemát is)	fáradtság, láz, oedema
Gyakori	mellkasi fájdalom, fájdalom, hidegrázás	rosszullét	fájdalom, mellkasi fájdalom
Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei			
Nagyon gyakori	emelkedett alkalikusfoszfataz-szint ^b , emelkedett GOT-szint ^b , emelkedett GPT-szint ^b , emelkedett összbilirubinszint ^b , emelkedett kreatininszint ^b , emelkedett amilázszt ^b , emelkedett lipázszt ^b , hyponatraemia ^b , hyperkalaemia ^b , hypokalaemia ^b , hypercalcaemia ^b , hypocalcaemia ^b	hypocalcaemia ^b , emelkedett glutamát-oxalacetát transzamináz (GOT) ^b , emelkedett GPT ^b , hyponatraemia ^b , emelkedett amilázszt ^b , hypomagnesaemia ^b , emelkedett alkalikusfoszfataz-szint ^b , hypokalaemia ^b , emelkedett kreatininszint ^b , emelkedett lipázszt ^b , hyperkalaemia ^b , emelkedett összbilirubinszint ^b	emelkedett alkalikusfoszfataz-szint ^b , emelkedett GPT-szint ^b , emelkedett GOT-szint ^b , emelkedett összbilirubinszint ^b , emelkedett kreatininszint ^b , emelkedett amilázszt ^b , emelkedett lipázszt ^b , hypokalaemia ^b , hypomagnesaemia ^b , hyponatraemia ^b , hypocalcaemia ^b , hypercalcaemia ^b , hypophosphataemia ^b , hyperkalaemia ^b , hypermagnesaemia ^b , hypernatraemia ^b
Gyakori	hypernatraemia ^b , hypermagnesaemia ^b , pajzsmirigy-stimuláló hormon emelkedett szintje, emelkedett gamma-glutamil-transz-feráz	hypernatraemia ^b , hypercalcaemia ^b , hypermagnesaemia ^b	emelkedett koleszterinszint a vérben, hypertriglyceridaemia

A 9. táblázatban bemutatott mellékhatások gyakorisága nem feltétlenül tulajdonítható egyedül a nivolumabnak vagy más terápiás készítménnyel kombinációban való alkalmazásának, hanem ehhez hozzájárulhat maga az alapbetegség és az egyidejűleg alkalmazott egyéb gyógyszerek.

^a A befejezett vagy folyamatban lévő klinikai vizsgálatokban halálos eseteket jelentettek.

^b A laboratóriumi fogalmak esetén a gyakoriságok azoknak a betegeknek az arányát tükrözik, akiknél a vizsgálat megkezdéséhez képest a laboratóriumi értékek romlását észlelték. Lásd az „Egyes kiválasztott mellékhatások leírása, laboratóriumi eltérések” részt alább.

^c A bőrkiütés egy olyan összefoglaló kifejezés, amelybe beletartozik a maculopapulosus bőrkiütés, az erythematosus bőrkiütés, a pruriticus bőrkiütés, a follicularis bőrkiütés, a maculosus bőrkiütés, a morbilliform bőrkiütés, a papulosus bőrkiütés, a pustulosus bőrkiütés, a papulosquamosus bőrkiütés, a vesicularis bőrkiütés, a generalizált bőrkiütés, az exfoliatív bőrkiütés, a dermatitis, a dermatitis acneiformis, az allergiás dermatitis, az atopiás dermatitis, a dermatitis bullosa, az exfoliatív dermatitis, a dermatitis psoriasiformis, a gyógyszer okozta bőrkiütés, a nodularis bőrkiütés és a pemphigoid.

^d A lichen-betegség egy olyan összefoglaló kifejezés, amelybe beletartozik a lichen keratosis és a lichen planus.

^e Az összesített adatállományon kívüli vizsgálatok során is jelentett mellékhatás. A gyakoriság a vizsgálati programban részt vevő összes beteg expozícióján alapul.

^f A csont- és izomrendszeri fájdalom egy több összetevőből álló kifejezés, amelybe beletartozik a hátfájás, a csontfájdalom, a csont- és izomrendszeri mellkasi fájdalom, a csont- és izomrendszeri diszkomfort, a myalgia, a myalgia intercostalis, a nyakfájás, a végtagfájdalom és a gerincfájdalom.

- g A forgalomba hozatalt követő esemény (lásd még 4.4 pont).
- h A klinikai vizsgálatokban és a forgalomba hozatalt követően jelentették.
- i A pericardium-betegség egy összefoglaló kifejezés, ami magában foglalja a pericarditist, a pericardialis effúziót, a szívtamponádot és a Dressler-szindrómát is.
- j Az anaemia egy összefoglaló kifejezés, amely magában foglalja többek között a haemolyticus anaemiát és az autoimmun anaemiát, valamint az alacsony hemoglobinszintet, a vashiányos anaemiát és az alacsony vörösvértestszámot is.
- k A thrombosis egy összefoglaló kifejezés, amelybe beletartozik a vena portalis thrombosisa, a vena pulmonalis thrombosisa, a tüdő thrombosisa, az aorta thrombosisa, az artériás thrombosis, a mélyvénás thrombosis, a kismedencei vénás thrombosis, a vena cava thrombosisa, a vénás thrombosis, a végtagok vénás thrombosisa.

Egyes kiválasztott mellékhatások leírása

A nivolumab vagy kombinációban alkalmazott nivolumab immunrendszeri eredetű mellékhatásokkal függ össze. Megfelelő gyógyszeres kezelés mellett az immunrendszeri eredetű mellékhatások a legtöbb esetben rendeződtek. Azoknál a betegeknél, akik egyéb készítményekkel kombinált nivolumabot kaptak, általában nagyobb arányban kellett véglegesen abbahagyni a kezelést, mint a nivolumab monoterápiában részesülő betegeknél. A 10. táblázat azoknak a betegeknél a százalékos arányát mutatja adagolási rezsimek szerint, akiknél az immunrendszeri eredetű mellékhatások miatt a kezelést végleg abba kellett hagyni. Ezenkívül valamilyen eseményt tapasztaló betegeknél a 10. táblázat adagolási rezsimek szerinti bontásban mutatja be azoknak a betegeknél a százalékos arányát, akiknek magas dózisú (naponta legalább 40 mg prednizonnal egyenértékű) kortikoszteroid-kezelésre volt szükségük. Az ezeknek a mellékhatásoknak a kezelésére vonatkozó ajánlások a 4.4 pontban kerültek leírásra.

10. táblázat: Immunrendszeri eredetű mellékhatások, amelyek a kezelés végleges leállításához vezetnek, vagy nagy dózisú kortikoszteroidokat igényelnek az adagolási rezsim szerint (nivolumab-monoterápiában, ipilimumabbal kombinált nivolumab [kemoterápiával vagy anélkül], kemoterápiával kombinált nivolumab vagy kabozantinibbal kombinált nivolumab)

	Nivolumab-monoterápia %	Ipilimumabbal kombinált nivolumab (kemoterápiával vagy anélkül) %	Kemoterápiával kombinált nivolumab %	Kabozantinibbal kombinált nivolumab %
A kezelés végleges leállításához vezető immunrendszeri eredetű mellékhatások				
Pneumonitis	1,4	2,1	2,0	2,5
Colitis	1,2	6	1,8	2,5
Hepatitis	1,1	5	0,7	4,1
Nephritis és veseműködési zavar	0,3	1,1	3,1	0,6
Endokrin betegségek	0,5	2,2	0,6	1,3
Bőr	0,8	1,0	0,9	2,2
Túlérzékenységi/infúziós reakció	0,1	0,3	1,7	0

	Nivolumab-mo- noterápia %	Ipilimumabbal kombinált nivolumab (kemoterápiával vagy anélkül) %	Kemoterápiával kombinált nivolumab %	Kabozantinibbel kombinált nivolumab %
Nagy dózísú kortikoszteroid-kezelést igénylő immunrendszeri eredetű mellékhatások^{a,b}				
Pneumonitis	65	59	59	56
Colitis	14	32	9	8
Hepatitis	21	39	7	23
Nephritis és veseműködési zavar	22	27	9	9
Endokrin betegségek	5	18	4,3	4,2
Bőr	3,3	8	6	8
Túlérzékenységi/infúziós reakció	18	18	22	0

^a legalább napi 40 mg prednizonnal egyenértékű

^b a gyakoriság azoknak a betegeknek a számán alapul, akiknél immunrendszeri mellékhatás jelentkezett

Immunrendszeri eredetű pneumonitis

A nivolumab-monoterápiával kezelt betegeknél a pneumonitis előfordulási gyakorisága, beleértve az intersticiális tüdőbetegséget és a tüdőinfiltrációt is, 3,3% (155/4646) volt. Az esetek többsége 1. és 2. fokozatú volt, amit a betegek sorrendben 0,9%-ánál (42/4646) és 1,7%-ánál (77/4646) jelentettek. 3. és 4. fokozatú eseteket a betegek sorrendben 0,7%-ánál (33/4646) és < 0,1%-ánál (1/4646) jelentettek. Hat betegnél (0,1%) következett be halálos kimenetel. A mellékhatás megjelenéséig eltelt medián időtartam 15,1 hét volt (tartomány: 0,7–85,1). A mellékhatás 107 betegnél (69,0%) múlt el, a megszűnésig eltelt medián időtartam 6,7 hét volt (tartomány: 0,1⁺–109,1⁺); a ⁺ cenzorált megfigyelést jelez.

A nivolumabbal kombinációban (kemoterápiával vagy anélkül) alkalmazott ipilimumabbal kezelt betegeknél a tüdőgyulladás, beleértve az intersticiális tüdőbetegséget is, előfordulási gyakorisága 6,0% (157/2626) volt. Kettes fokozatú esetekről a betegek 3,0%-ánál (78/2626), hármas fokozatúakról 1,0%-uknál (27/2626), négyes fokozatú esetekről pedig 0,3%-uknál (8/2626) számoltak be. Négy betegnél (0,2%) következett be halálos kimenetel. A mellékhatás megjelenéséig eltelt medián időtartam 2,7 hónap volt (tartomány: 0,1–56,8). A mellékhatás 129 betegnél (82,2%) múlt el, a megszűnésig eltelt medián időtartam 6,1 hét volt (tartomány: 0,1⁺–149,3⁺).

A kemoterápiával kombinált nivolumabbal kezelt betegeknél a pneumonitis (beleértve az intersticiális tüdőbetegséget is) előfordulási gyakorisága 4,4% (80/1800) volt. A betegek 2,2%-ánál (40/1800) számoltak be 2. fokozatú, 0,9%-ánál (17/1800) 3. fokozatú, illetve 0,2%-ánál (3/1800) 4. fokozatú esetekről. Három betegnél (0,2%) következett be halálos kimenetel. A mellékhatás megjelenéséig eltelt medián időtartam 24,6 hét volt (tartomány: 0,6–96,9). A mellékhatás 58 betegnél (72,5%) múlt el, a megszűnésig eltelt medián időtartam 10,4 hét volt (tartomány: 0,3⁺–171,4⁺).

A kabozantinibbel kombinált nivolumabbal kezelt betegeknél a pneumonitis, beleértve az intersticiális tüdőbetegséget is, előfordulási gyakorisága 5,6% (18/320) volt. 2. fokozatú és 3. fokozatú eseteket sorrendben a betegek 1,9%-ánál (6/320) és 1,6%-ánál (5/320) jelentettek. A mellékhatás megjelenéséig eltelt medián időtartam 26,9 hét volt (tartomány: 12,3–74,3 hét). A mellékhatás 14 betegnél (77,8%) múlt el, a megszűnésig eltelt medián időtartam 7,5 hét volt (tartomány: 2,1–60,7⁺ hét).

Immunrendszeri eredetű colitis

A nivolumab-monoterápiával kezelt betegeknél a hasmenés, a colitis vagy a gyakori székletürítés előfordulási gyakorisága 15,4% (716/4646) volt. Az esetek többsége 1. és 2. fokozatú volt, amit a betegek sorrendben 9,9%-ánál (462/4646) és 4,0%-ánál (186/4646) jelentettek. 3. és 4. fokozatú eseteket a betegek sorrendben 1,4%-ánál (67/4646) és < 0,1%-ánál (1/4646) jelentettek. A mellékhatás

megjelenéséig eltelt medián időtartam 8,3 hét volt (tartomány: 0,1–115,6). A mellékhatás 639 betegnél (90,3%) múlt el, a megszűnésig eltelt medián időtartam 2,9 hét volt (tartomány: 0,1–124,4⁺).

Az ipilimumabbal kombinációban (kemoterápiával vagy anélkül) alkalmazott nivolumabbal kezelt betegeknek a hasmenés vagy colitis előfordulási gyakorisága 26,0% (682/2626) volt. Kettes fokozatú eseteket a betegek 8,1%-ánál (212/2626), 3. fokozatú eseteket a betegek 6,4%-ánál (167/2626), 4. fokozatú eseteket pedig a betegek 0,2%-ánál (4/2626) jelentettek. Két betegnél (< 0,1%) következett be halálos kimenetel. A mellékhatás megjelenéséig eltelt medián időtartam 1,4 hónap volt (tartomány: 0,0–48,9). A mellékhatás 618 betegnél (91%) múlt el, a megszűnésig eltelt medián időtartam 2,9 hét volt (tartomány: 0,1–170,0⁺). Melanoma terápiájára a 3 mg/ttkg ipilimumabbal kombinációban alkalmazott 1 mg/ttkg nivolumabbal kezelt betegek esetében a hasmenés vagy colitis előfordulási gyakorisága 46,7% volt, beleértve a 2. fokozatú (13,6%), a 3. fokozatú (15,8%) és a 4. fokozatú (0,4%) eseteket is.

Kemoterápiával kombinált nivolumabbal kezelt betegeknek a hasmenés vagy colitis előfordulási gyakorisága 22,5% (405/1800) volt. A betegek 7,2%-ánál (130/1800) számoltak be 2. fokozatú, 3,1%-ánál (56/1800) 3. fokozatú, illetve 0,3%-ánál (6/1800) 4. fokozatú esetekről. Egy betegnél (< 0,1%) következett be halálos kimenetelű mellékhatás. A mellékhatás megjelenéséig eltelt medián időtartam 4,4 hét volt (tartomány: 0,1–93,6). A mellékhatás 357 betegnél (88,6%) múlt el, a megszűnésig eltelt medián időtartam 1,6 hét volt (tartomány: 0,1–212,3⁺).

A kabozantinibbel kombinált nivolumabbal kezelt betegeknek a hasmenés, a colitis, a gyakori székletürítés vagy az enteritis előfordulási gyakorisága 59,1% (189/320) volt. 2. és 3. fokozatú eseteket sorrendben a betegek 25,6%-ánál (82/320) és 6,3%-ánál (20/320) jelentettek. 4. fokozatú eseteket a betegek 0,6%-ánál (2/320) jelentettek. A mellékhatás megjelenéséig eltelt medián időtartam 12,9 hét volt (tartomány: 0,3–110,9 hét). A mellékhatás 143 betegnél (76,1%) múlt el, a megszűnésig eltelt medián időtartam 12,9 hét volt (tartomány: 0,1–139,7⁺ hét).

Immunrendszeri eredetű hepatitis

A nivolumab-monoterápiával kezelt betegeknek a kóros májfunkciós vizsgálati eredmények előfordulási gyakorisága 8,0% (371/4646) volt. Az esetek többsége 1. és 2. fokozatú volt, amit a betegek sorrendben 4,3%-ánál (200/4646) és 1,8%-ánál (82/4646) jelentettek. 3. és 4. fokozatú eseteket a betegek sorrendben 1,6%-ánál (74/4646) és 0,3%-ánál (15/4646) jelentettek. A mellékhatás megjelenéséig eltelt medián időtartam 10,6 hét volt (tartomány: 0,1–132,0). A mellékhatás 298 betegnél (81,4%) múlt el, a megszűnésig eltelt medián időtartam 6,1 hét volt (tartomány: 0,1–126,4⁺).

Az ipilimumabbal kombinációban (kemoterápiával vagy anélkül) alkalmazott nivolumabbal kezelt betegeknek a kóros májfunkciós vizsgálati eredmények előfordulási gyakorisága 21,2% (556/2626) volt. Kettes fokozatú eseteket a betegek 5,0%-ánál (132/2626), 3. fokozatú eseteket a betegek 8,3%-ánál (218/2626), 4. fokozatú eseteket pedig a betegek 1,3%-ánál (34/2626) jelentettek. Hét betegnél (0,3%) fordult elő halálos kimenetel. A mellékhatás megjelenéséig eltelt medián időtartam 1,5 hónap volt (tartomány: 0,0–36,6). A mellékhatás 482 betegnél (87,0%) múlt el, a megszűnésig eltelt medián időtartam 5,9 hét volt (tartomány: 0,1–175,9⁺). Melanoma terápiájára a 3 mg/ttkg ipilimumabbal kombinációban alkalmazott 1 mg/ttkg nivolumabbal kezelt betegek esetében a kóros májfunkciós vizsgálati eredmények előfordulási gyakorisága 30,1% volt, beleértve a 2. fokozatú (6,9%), a 3. fokozatú (15,8%) és a 4. fokozatú (1,8%) eseteket is. A hepatocellularis carcinoma terápiájára 3 mg/ttkg ipilimumabbal kombinációban alkalmazott 1 mg/ttkg nivolumabbal kezelt betegek esetében a kóros májfunkciós vizsgálati eredmények előfordulási gyakorisága 34,3% volt, beleértve a 2. fokozatú (8,4%), a 3. fokozatú (14,2%) és a 4. fokozatú (2,7%) eseteket is.

A nivolumabbal kombinált kemoterápiával kezelt betegeknek a kóros májfunkciós vizsgálati eredmények előfordulási gyakorisága 18% (322/1800) volt. Kettes fokozatú eseteket a betegek 5,1%-ánál (92/1800), 3. fokozatú eseteket a betegek 2,6%-ánál (47/1800), 4. fokozatú eseteket pedig a betegek < 0,1%-ánál (1/1800) jelentettek. A mellékhatás megjelenéséig eltelt medián időtartam 7,0 hét volt (tartomány: 0,1–99,0). A mellékhatás 258 betegnél (81,1%) múlt el, a megszűnésig eltelt medián időtartam 7,4 hét volt (tartomány: 0,4–240,0⁺).

A kabozantinibbel kombinált nivolumabbal kezelt betegeknek a kóros májfunkciós vizsgálati eredmények előfordulási gyakorisága 41,6% (133/320) volt. 2., 3. és 4. fokozatú esetekről sorrendben a betegek 14,7%-ánál (47/320), 10,3%-ánál (33/320) és 0,6%-ánál (2/320) számoltak be. A mellékhatás megjelenéséig eltelt medián időtartam 8,3 hét volt (tartomány: 0,1–107,9 hét). A mellékhatás 101 betegnél (75,9%) múlt el, a megszűnésig eltelt medián időtartam 9,6 hét volt (tartomány: 0,1–89,3⁺ hét).

Immunrendszeri eredetű nephritis és veseműködési zavar

A nivolumab-monoterápiával kezelt betegeknek a nephritis vagy a veseműködési zavar előfordulási gyakorisága 2,6% (121/4646) volt. Az esetek többsége 1. és 2. fokozatú volt, amit a betegek sorrendben 1,5%-ánál (69/4646) és 0,7%-ánál (32/4646) jelentettek. 3. és 4. fokozatú eseteket a betegek sorrendben 0,4%-ánál (18/4646) és < 0,1%-ánál (2/4646) jelentettek. A mellékhatás megjelenéséig eltelt medián időtartam 12,1 hét volt (tartomány: 0,1–79,1). A mellékhatás 80 betegnél (69,0%) múlt el, a megszűnésig eltelt medián időtartam 8,0 hét volt (tartomány: 0,3–79,1⁺).

Az ipilimumabbal kombinációban (kemoterápiával vagy anélkül) alkalmazott nivolumabbal kezelt betegeknek a nephritis vagy veseműködési zavar előfordulási gyakorisága 5,4% (141/2626) volt. Kettes fokozatú eseteket a betegek 2,0%-ánál (52/2626), 3. fokozatú eseteket a betegek 0,8%-ánál (21/2626), 4. fokozatú eseteket pedig a betegek 0,4%-ánál (11/2626) jelentettek. Két betegnél (< 0,1%) következett be halálos kimenetel. A mellékhatás megjelenéséig eltelt medián időtartam 2,6 hónap volt (tartomány: 0,0–34,8). A mellékhatás 110 betegnél (78,0%) múlt el, a megszűnésig eltelt medián időtartam 5,9 hét volt (tartomány: 0,1–172,1⁺).

A kemoterápiával kombinált nivolumabbal kezelt betegeknek a nephritis vagy veseműködési zavar előfordulási gyakorisága 10,9% (196/1800) volt. A betegek 3,7%-ánál (66/1800) számoltak be 2. fokozatú, 1,4%-ánál (25/1800) 3. fokozatú, illetve 0,2%-ánál (3/1800) 4. fokozatú esetekről. Két betegnél (0,1%) következett be halálos kimenetelű mellékhatás. A mellékhatás megjelenéséig eltelt medián időtartam 6,7 hét volt (tartomány: 0,1–60,7). A mellékhatás 133 betegnél (67,9%) múlt el, a megszűnésig eltelt medián időtartam 9,1 hét volt (tartomány: 0,1–226,0⁺).

A kabozantinibbel kombinált nivolumabbal kezelt betegeknek a nephritis, az immunmediált nephritis, a veseelégtelenség, az akut vesekárosodás, az emelkedett kreatininszint vagy az emelkedett karbamidszint előfordulási gyakorisága 10,0% (32/320) volt. 2. és 3. fokozatú eseteket sorrendben a betegek 3,4%-ánál (11/320) és 1,3%-ánál (4/320) jelentettek. A mellékhatás megjelenéséig eltelt medián időtartam 14,2 hét volt (tartomány: 2,1–87,1 hét). A mellékhatás 18 betegnél (58,1%) múlt el, a megszűnésig eltelt medián időtartam 10,1 hét volt (tartomány: 0,6–90,9⁺ hét).

Immunrendszeri eredetű endokrin betegségek

A nivolumab-monoterápiával kezelt betegeknek a pajzsmirigybetegek előfordulási gyakorisága, beleértve a hypothyreosist vagy a hyperthyreosist is, 13,0% (603/4646) volt. Az esetek többsége 1. és 2. fokozatú volt, amit a betegek sorrendben 6,6%-ánál (305/4646) és 6,2%-ánál (290/4646) jelentettek. 3. fokozatú pajzsmirigybetegeket a betegek 0,2%-ánál (8/4646) jelentettek. Hypophysitist (három 1. fokozatú, hét 2. fokozatú, kilenc 3. fokozatú és egy 4. fokozatú), hypopituitarismust (hat 2. fokozatú és egy 3. fokozatú), mellékvesekéreg-elégtelenséget (beleértve a sekunder adrenocorticalis elégtelenséget, az akut adrenocorticalis elégtelenséget és a vér csökkent kortikotropinszintjét) (két 1. fokozatú, huszonhárom 2. fokozatú és tizenegy 3. fokozatú), diabetes mellitust (beleértve az 1-es típusú diabetes mellitust és a diabeteses ketoacidosis is) (egy 1. fokozatú, három 2. fokozatú, nyolc 3. fokozatú és két 4. fokozatú) jelentettek. Ezeknek az endokrin betegségeknek a megjelenéséig eltelt medián időtartam 11,1 hét volt (tartomány: 0,1–126,7). A mellékhatás 323 betegnél (48,7%) múlt el. A megszűnésig eltelt medián időtartam 48,6 hét (tartomány: 0,4–204,4⁺) volt.

Ipilimumabbal kombinációban (kemoterápiával vagy anélkül) alkalmazott nivolumabbal kezelt betegeknek a pajzsmirigybetegek előfordulási gyakorisága 23,2% (608/2626) volt. Kettes és 3. fokozatú pajzsmirigybetegekről a betegek 12,7%-ánál (333/2626), illetve 1,0%-ánál (27/2626) számoltak be. Kettes és 3. fokozatú hypophysitis (beleértve a lymphocytás hypophysitist is) a betegek 1,9%-ánál (49/2626), illetve 1,5%-ánál (40/2626) fordult elő. Kettes és 3. fokozatú hypopituitarismus

a betegek 0,6%-ánál (16/2626), illetve 0,5%-ánál (13/2626) fordult elő. Kettes, 3. és 4. fokozatú mellékvesekéreg-elégtelenségről (beleértve a másodlagos mellékvesekéreg-elégtelenséget, az akut adrenocorticalis elégtelenséget, a vér csökkent kortikotropinszintjét és az immunmediált mellékvesekéreg-elégtelenséget is) sorrendben a betegek 2,7%-nál (72/2626), 1,6%-nál (43/2626) és 0,2%-ánál (4/2626) számoltak be. Egyes fokozatú, 2. fokozatú, 3. fokozatú és 4. fokozatú diabetes mellitus (beleértve az 1-es típusú diabetes mellitust és a diabeteses ketoacidosist is) a betegek sorrendben < 0,1%-ánál (1/2626), 0,3%-ánál (8/2626), 0,3%-ánál (7/2626) és 0,2%-ánál (6/2626) fordult elő. Ezeknek az endokrin betegségeknek a megjelenéséig eltelt medián időtartam 2,1 hónap volt (tartomány: 0,0–28,1). A mellékhatás 297 betegnél (40,0%) múlt el. A megszűnésig eltelt időtartam 0,3 hét és 257,1⁺ hét között volt.

Kemoterápiával kombinált nivolumabbal kezelt betegeknek a pajzsmirigybetegek előfordulási gyakorisága 12,8% volt (230/1800). Kettes fokozatú pajzsmirigyzavarról a betegek 6,3%-ánál (114/1800), 3. fokozatú pajzsmirigyzavarról pedig a betegek 0,1%-ánál (2/1800) számoltak be. A betegek 0,1%-ánál (2/1800) fordult elő 3. fokozatú hypophysitis. A betegek 0,2–0,2%-ánál (4–4/1800) fordult elő 2. fokozatú és 3. fokozatú hypopituitarismus. A betegek 0,6%-ánál (11/1800) fordult elő 2. fokozatú, 0,2%-ánál (3/1800) 3. fokozatú és < 0,1%-ánál (1/1800) 4. fokozatú mellékvesekéreg-elégtelenség. Egy beteg (< 0,1%) esetében a mellékvesekéreg-elégtelenség végzetes volt. Diabetes mellitus (beleértve az 1-es típusú diabetes mellitust és a fulmináns 1-es típusú diabetes mellitust) (négy 2. fokozatú, kettő 3. fokozatú és egy 4. fokozatú) és diabeteses ketoacidózis (egy 2. fokozatú és egy 4. fokozatú) előfordulásáról számoltak be. Ezen endocrinopathiák kialakulásáig eltelt medián időtartam 15,3 hét volt (tartomány: 1,1–124,3). A mellékhatás 101 betegnél (40,1%) múlt el. A megszűnésig eltelt idő 0,3⁺ és 233,6⁺ hét között volt.

A kabozantinibbel kombinált nivolumabbal kezelt betegeknek a pajzsmirigybetegek előfordulási gyakorisága 43,1% (138/320) volt. 2. és 3. fokozatú pajzsmirigybetegekről sorrendben a betegek 23,1%-ánál (74/320) és 0,9%-ánál (3/320) számoltak be. Hypophysitis a betegek 0,6%-ánál (2/320) fordult elő, és mindegyik 2. fokozatú volt. Mellékvesekéreg-elégtelenség (beleértve a secunder adrenocorticalis elégtelenséget is) a betegek 4,7%-ánál (15/320) fordult elő. 2. és 3. fokozatú mellékvesekéreg-elégtelenséget sorrendben a betegek 2,2%-ánál (7/320) és 1,9%-ánál (6/320) jelentettek. Ezeknek az endokrin betegségeknek a megjelenéséig eltelt medián időtartama 12,3 hét volt (tartomány: 2,0–89,7 hét). A mellékhatás 50 betegnél (35,2%) múlt el. A megszűnésig eltelt időtartam 0,9–132,0⁺ hét tartományba esett.

Immunrendszeri eredetű cutan mellékhatások

A nivolumab-monoterápiával kezelt betegeknek a bőrkiütés előfordulási gyakorisága 30,0% (1396/4646) volt. Az esetek többsége 1. fokozatú volt, amit a betegek 22,8%-ánál (1060/4646) jelentettek. 2. fokozatú és 3. fokozatú eseteket a betegek sorrendben 5,9%-ánál (274/4646) és 1,3%-ánál (62/4646) jelentettek. A mellékhatás megjelenéséig eltelt medián időtartam 6,7 hét volt (tartomány: 0,1–121,1). A mellékhatás 896 betegnél (64,6%) múlt el, a megszűnésig eltelt medián időtartam 20,1 hét volt (0,1–192,7⁺).

Az ipilimumabbal kombinációban (kemoterápiával vagy anélkül) alkalmazott nivolumabbal kezelt betegeknek a bőrkiütések előfordulási gyakorisága 46,1% (1210/2626) volt. A betegek 14,3%-ánál (375/2626) számoltak be 2. fokozatú, 4,6%-ánál (120/2626) 3. fokozatú, illetve 0,1%-ánál (3/2626) 4. fokozatú esetekről. A tünetek megjelenéséig eltelt medián időtartam 0,7 hónap volt (tartomány: 0,0–33,8). A mellékhatás 843 betegnél (70%) múlt el, a megszűnésig eltelt medián időtartam 12,1 hét volt (tartomány: 0,1–268,7⁺). A melanoma terápiájára 3 mg/ttkg ipilimumabbal kombinációban alkalmazott 1 mg/ttkg nivolumabbal kezelt betegek esetében a bőrkiütés előfordulási gyakorisága 65,2% volt, beleértve a 2. fokozatú (20,3%) és a 3. fokozatú (7,8%) eseteket is.

Kemoterápiával kombinált nivolumabbal kezelt betegeknek a bőrkiütés előfordulási gyakorisága 25,4% (457/1800) volt. A betegek 6,2%-ánál (111/1800) számoltak be 2. fokozatú, illetve 2,3%-ánál (42/1800) 3. fokozatú esetekről. A mellékhatás megjelenéséig eltelt medián időtartam 6,4 hét volt (tartomány: 0,1–97,4). A mellékhatás 320 betegnél (70,2%) múlt el, a megszűnésig eltelt medián időtartam 12,1 hét volt (tartomány: 0,1–258,7⁺).

A kabozantinibbel kombinált nivolumabbal kezelt betegeknek a bőrkiütés előfordulási gyakorisága 62,8% (201/320) volt. Kettes és 3. fokozatú eseteket sorrendben a betegek 23,1%-ánál (74/320) és 10,6%-ánál (34/320) jelentettek. A mellékhatás megjelenéséig eltelt medián időtartam 6,14 hét volt (tartomány: 0,1–104,4 hét). A mellékhatás 137 betegnél (68,2%) múlt el, a megszűnésig eltelt medián időtartam 18,1 hét volt (tartomány: 0,1–130,6⁺ hét).

SJS és TEN ritka eseteit figyelték meg, melyek közül néhány halálos kimenetelű volt (lásd 4.2 és 4.4 pont).

Infúziós reakciók

A nivolumab-monoterápiával kezelt betegeknek a túlérzékenység/infúziós reakciók előfordulási gyakorisága 4,0% (188/4646) volt, beleértve kilenc 3. fokozatú és három 4. fokozatú esetet is.

Az ipilimumabbal kombinációban (kemoterápiával vagy anélkül) alkalmazott nivolumabbal kezelt betegeknek a túlérzékenységi/infúziós reakciók előfordulási gyakorisága 4,5% (118/2626) volt. Egyes fokozatú eseteket a betegek 1,9%-ánál (49/2626), 2. fokozatú eseteket a betegek 2,4%-ánál (62/2626), 3. fokozatú eseteket a betegek 0,2%-ánál (6/2626), 4. fokozatú eseteket pedig a betegek < 0,1%-ánál (1/2626) jelentettek. Az 1 mg/ttkg ipilimumabbal kombinációban alkalmazott 3 mg/ttkg nivolumabbal kezelt, MPM-ben szenvedő betegek között a túlérzékenységi/infúziós reakciók előfordulási gyakorisága 12% volt.

Kemoterápiával kombinált nivolumabbal kezelt betegeknek a túlérzékenységi/infúziós reakciók előfordulási gyakorisága 8,2% (148/1800) volt. A betegek 4,6%-ánál (83/1800) számoltak be 2. fokozatú, 1,1%-ánál (20/1800) 3. fokozatú, illetve 0,2%-ánál (3/1800) 4. fokozatú esetekről.

A kabozantinibbel kombinált nivolumabbal kezelt betegeknek a túlérzékenységi reakciók/infúzióval összefüggő reakciók előfordulási gyakorisága 2,5% (8/320) volt. Mind a 8 eset 1. vagy 2. fokozatú volt. 2. fokozatú eseteket a betegek 0,3%-ánál (1/320) jelentettek.

Allogén haemopoieticus őssejt-transzplantáció (HSCT) szövődményei klasszikus Hodgkin-lymphomában

Gyorsan kialakuló GVHD-t jelentettek az allogén HSCT előtt vagy után nivolumab-kezelésben részesült betegeknek (lásd 4.4 pont).

Két CHL vizsgálatban részt vevő, a nivolumab-monoterápia abbahagyását követően allogén HSCT-n átesett 62 értékelt betegből 17/62 betegnél (27,4%) jelentettek 3. vagy 4. fokozatú akut GVHD-t. Négy betegnél (6%) számoltak be hiperakut GVHD-ről, amelyet a következőként határoztak meg: az őssejtinfúziót követően 14 napon belül kialakuló akut GVHD. Azonosítható fertőző ok nélküli, szteroid-kezelést igénylő febrilis szindrómát 6 betegnél (12%) jelentettek a transzplantációt követő 6 héten belül. Szteroidot alkalmaztak négy betegnél, és 3 beteg reagált a szteroidokra. Venooclusív májbetegség két betegnél fordult elő, akik közül az egyik GVHD és többszervi elégtelenség következtében meghalt. A 62-ből tizenkilenc beteg (30,6%) halt meg a nivolumab-kezelést követő allogén HSCT szövődményeinek következtében. A 62 beteg követésének medián időtartama a későbbi allogén HSCT-től számítva 38,5 hónap (tartomány: 0–68 hónap) volt.

Emelkedett májenzimek kabozantinibbel kombinált nivolumabbal kezelt, RCC-ben szenvedő betegeknek

Egy klinikai vizsgálatban a kabozantinibbel kombinált nivolumabot kapó, korábban nem kezelt, RCC-ben szenvedő betegeknek nagyobb gyakorisággal figyeltek meg 3. és 4. fokozatú emelkedett GPT- (10,1%) és GOT-szintet (8,2%), mint az előrehaladott RCC-ben szenvedő, nivolumab monoterápiában részesülő betegeknek. A ≥ 2 . fokozatú GPT- vagy GOT-szintemelkedést tapasztaló betegeknek (n = 85) a megjelenésig eltelt medián időtartam 10,1 hét volt (tartomány: 2,0–106,6 hét); 26%-uk átlagosan 1,4 hétig kortikoszteroidokat kapott (tartomány: 0,9–75,3 hét), és 91%-uknál 0-1. fokozatúra mérséklődött, és az addig eltelt medián időtartam 2,3 hét volt (tartomány: 0,4–108,1⁺ hét). Megfigyelték, hogy a 45 beteg közül, akiknél ≥ 2 -es fokozatú GPT- vagy GOT-szintemelkedést észleltek, és akiknél újraindították vagy a nivolumab- (n = 10) vagy a kabozantinib-kezelést (n = 10) monoterápiában vagy a kettő kombinációjával (n = 25), ≥ 2 . fokozatú GPT- vagy GOT-szintemelkedés újra megjelent 3 OPDIVO-val, 4 kabozantinibbel és 8 OPDIVO-val és kabozantinibbel kezelt betegnél.

Laboratóriumi eltérések

A nivolumab-monoterápiával kezelt betegeknek a kiindulási értékről 3. vagy 4. fokozatú laboratóriumi eltérésekre történő változást a betegek következő arányánál észlelték: 3,4%-nál anaemia (mind 3. fokozatú), 0,7%-nál thrombocytopenia, 0,7%-nál leukopenia, 8,7%-nál lymphopenia, 0,9%-nál neutropenia, 1,7%-nál emelkedett alkalikusfoszfátáz-, 2,6%-nál emelkedett GOT-, 2,3%-nál emelkedett GPT-, 0,8%-nál emelkedett összbilirubinszint, 0,7%-nál emelkedett kreatininszint, 2,0%-nál hyperglykaemia, 0,7%-nál hypoglykaemia, 3,8%-nál emelkedett amilázszint, 6,9%-nál emelkedett lipázszint, 4,7%-nál hyponatraemia, 1,6%-nál hyperkalaemia, 1,3%-nál hypokalaemia, 1,1%-nál hypercalcaemia, 0,6%-nál hypermagnesaemia, 0,4%-nál hypomagnesaemia, 0,6%-nál hypocalcaemia, 0,6%-nál hypoalbuminaemia és < 0,1%-nál hypernatraemia.

Az ipilimumabbal kombinációban (kemoterápiával vagy anélkül) alkalmazott nivolumabbal kezelt betegeknek a laboratóriumi értékek kiindulási értékről 3. vagy 4. fokozatúra történő rosszabbodását a betegek következő arányainál észlelték: anaemia: 4,8%-nál, thrombocytopenia: 1,8%-nál, leukopenia: 2,2%-nál, lymphopenia: 6,9%-nál, neutropenia: 3,3%-nál, emelkedett alkalikusfoszfátáz-szint: 2,7%-nál, emelkedett GOT-szint: 9,8%-nál, emelkedett GPT-szint: 9,3%-nál, emelkedett összbilirubinszint: 2,3%-nál, emelkedett kreatininszint: 1,8%-nál, hypoalbuminaemia: 1,4%-nál, hyperglykaemia: 7,1%-nál, hypoglykaemia: 0,7%-nál, emelkedett amilázszint: 7,8%-nál, emelkedett lipázszint: 16,3%-nál, hypocalcaemia: 0,8%-nál, hypernatraemia: 0,2%-nál, hypercalcaemia: 0,8%-nál, hyperkalaemia: 2,0%-nál, hypermagnesaemia: 0,8%-nál, hypomagnesaemia: 0,4%-nál, hypokalaemia: 3,0%-nál és hyponatraemia: 8,7%-nál.

A melanoma terápiájára 3 mg/ttkg ipilimumabbal kombinációban alkalmazott 1 mg/ttkg nivolumabbal kezelt betegeknek a betegek nagyobb arányánál jelentkezett az emelkedett GPT-szint kiindulási értékről 3. vagy 4. fokozatúra való rosszabbodása (15,3%).

Kemoterápiával kombinált nivolumabbal kezelt betegeknek a kiinduláshoz képest 3. vagy 4. fokozatú laboratóriumi eltérésekre történő rosszabbodást a betegek következő arányánál észlelték: 14,7%-ban anaemia, 6,2%-ban thrombocytopenia, 11,7%-ban leukopenia, 13,6%-ban lymphopenia, 26,3%-ban neutropenia, 2,0%-ban emelkedett alkalikusfoszfátáz-szint, 3,3%-ban emelkedett GOT-szint, 2,6%-ban emelkedett GPT-szint, 1,9%-ban emelkedett összbilirubinszint, 1,3%-ban emelkedett kreatininszint, 4,5%-ban emelkedett amilázszint, 5,2%-ban emelkedett lipázszint, 0,4% hypernatraemia, 8,1% hyponatraemia, 1,8% hyperkalaemia, 5,1% hypokalaemia, 0,7% hypercalcaemia, 1,8% hypocalcaemia, 1,5% hypermagnesaemia, 2,9% hypomagnesaemia, 3,7% hyperglykaemia és 0,6% hypoglykaemia.

A kabozantinibbel kombinált nivolumabbal kezelt betegeknek a kiindulási értékről 3. vagy 4. fokozatú laboratóriumi eltérésekre történő rosszabbodást a betegek következő arányánál észlelték: 3,5% anaemia (mindegyik 3. fokozatú), 0,3% thrombocytopenia, 0,3% leukopenia, 7,5% lymphopenia, 3,5% neutropenia, 3,2% emelkedett alkalikusfoszfátáz-, 8,2% emelkedett GOT-, 10,1% emelkedett GPT-, 1,3% emelkedett összbilirubinszint, 1,3% emelkedett kreatininszint, 11,9% emelkedett amilázszint, 15,6% emelkedett lipázszint, 3,5% hyperglykaemia, 0,8% hypoglykaemia, 2,2% hypocalcaemia, 0,3% hypercalcaemia, 5,4% hyperkalaemia, 4,2% hypermagnesaemia, 1,9% hypomagnesaemia, 3,2% hypokalaemia, 12,3% hyponatraemia és 21,2% hypophosphataemia.

Immunogenitás

A kéthetente 3 mg/ttkg vagy 240 mg nivolumab-monoterápiával kezelt és a gyógyszerellenes antitestek jelenlétének vizsgálatára alkalmas 3529 beteg közül 328 beteg (9,3%) kezelés következtében kialakult gyógyszerellenes antitest-teszteredménye volt pozitív, közülük 21 betegnek (0,6%) voltak neutralizáló antitestjei.

A kemoterápiával való együttes alkalmazás nem befolyásolta a nivolumab immunogenitását. Azon 1407 beteg közül, akiket kemoterápiával kombinálva, kéthetente 240 mg nivolumabbal vagy háromhetente 360 mg nivolumabbal kezeltek, és akik a gyógyszerellenes antitestek jelenlétének

vizsgálatára alkalmasak voltak, 7,2%-nál volt pozitív a kezelés következtében kialakult gyógyszerellenes antitestek tesztje, 0,5%-nál volt pozitív a neutralizáló antitestek tesztje.

Az ipilimumabbal kombinált nivolumabbal kezelt, és a nivolumab-ellenes antitestek jelenlétének vizsgálatára alkalmas betegeknél, a nivolumab elleni antitestek előfordulási gyakorisága 26,0% volt a háromhetente alkalmazott 1 mg/ttkg ipilimumabbal kombinált 3 mg/ttkg nivolumab, 24,9% volt a hathetente alkalmazott 1 mg/ttkg ipilimumabbal kombinált kéthetente alkalmazott 3 mg/ttkg nivolumab és 37,8% volt a háromhetente alkalmazott 3 mg/ttkg ipilimumabbal kombinált 1 mg/ttkg nivolumab esetén. A nivolumab elleni neutralizáló antitestek előfordulási gyakorisága 0,8% volt a háromhetente alkalmazott 1 mg/ttkg ipilimumabbal kombinált 3 mg/ttkg nivolumab, 1,5% volt a hathetente alkalmazott 1 mg/ttkg ipilimumabbal kombinált kéthetente alkalmazott 3 mg/ttkg nivolumab és 4,6% volt a háromhetente alkalmazott 3 mg/ttkg ipilimumabbal kombinált 1 mg/ttkg nivolumab esetén. Az ipilimumab elleni antitestek jelenlétének vizsgálatára alkalmas betegek közül az ipilimumab elleni antitestek előfordulási gyakorisága a 6,3–13,7% közötti tartományban, az ipilimumab elleni neutralizáló antitestek előfordulási gyakorisága pedig a 0–0,4% tartományban volt.

Az ipilimumabbal és kemoterápiával kombinált nivolumab-kezelésben részesült, és a nivolumab-ellenes antitestek, illetve a nivolumab elleni neutralizáló antitestek jelenlétének vizsgálatára alkalmas betegeknél a nivolumab-ellenes antitestek előfordulási gyakorisága 33,8% és a neutralizáló antitestek előfordulási gyakorisága 2,6% volt. Az ipilimumabbal és kemoterápiával kombinált nivolumab-kezelésben részesült, és az ipilimumab-ellenes antitestek, illetve az ipilimumab elleni neutralizáló antitestek jelenlétének vizsgálatára alkalmas betegeknél az ipilimumab-ellenes antitestek előfordulási gyakorisága 7,5% és a neutralizáló antitestek előfordulási gyakorisága 1,6% volt.

Bár a nivolumab clearance-e nivolumab-ellenes antitestek jelenlétében 20%-kal emelkedett, nincs bizonyíték a hatásosság elvesztésére vagy a toxicitási profil megváltozására nivolumab antitestek jelenlétében a farmakokinetikai és expozíciós válasz elemzések alapján sem monoterápia, sem kombináció esetén.

Gyermekek és serdülők

A nivolumab biztonságosságát monoterápiában (3 mg/ttkg kéthetente) és ipilimumabbal kombinálva (1 mg/ttkg vagy 3 mg/ttkg nivolumab 1 mg/ttkg ipilimumabbal kombinálva, minden 3. héten az első 4 dózis alkalmazásával, majd ezt követően 3 mg/ttkg nivolumab monoterápiában kéthetente) 97 olyan ≥ 1 év és < 18 év közötti (köztük 53, 12 és < 18 év közötti) gyermek és serdülőkorú betegnél értékelték a CA209070 klinikai vizsgálatban, akik kiújuló vagy refrakter szolid vagy hematológiai daganatban szenvedtek, beleértve az előrehaladott melanomát is. A gyermek és serdülőkorú betegek esetében a biztonságossági profil általában hasonló volt a nivolumab-monoterápiával vagy a nivolumab-ipilimumab kombinációval kezelt felnőttekéhez. Új biztonságossági jelzéseket nem észleltek. A nivolumab használatára vonatkozóan a 12 éves és idősebb serdülők esetében hosszú távú biztonságossági adatok nem állnak rendelkezésre.

A nivolumab-monoterápiával kezelt gyermek és serdülőkorú betegeknél jelentkező leggyakoribb mellékhatások (a gyermek és serdülőkorú betegek legalább 20%-ánál jelentették) a fáradtság (35,9%) és az étvágycsökkenés (21,9%) voltak. A nivolumab-monoterápia során jelentett mellékhatások többsége 1. vagy 2. fokozatú volt. Huszonegy betegnél (33%) fordult elő egy vagy több 3-4. fokozatú mellékhatás.

A nivolumab és ipilimumab kombinációval kezelt gyermek és serdülőkorú betegeknél jelentkező leggyakoribb mellékhatások (a gyermekgyógyászati betegek legalább 20%-ánál jelentették) a fáradtság (33,3%) és a makulopapuláris bőrkiütés (21,2%) voltak. Az ipilimumabbal kombinált nivolumab alkalmazása során jelentett mellékhatások többsége 1. vagy 2. fokozatú volt. Tíz betegnél (30%) fordult elő egy vagy több 3-4. fokozatú mellékhatás.

A 151, nagy malignitású, primer központi idegrendszeri rosszindulatú daganatban szenvedő gyermekgyógyászati beteggel végzett CA209908 klinikai vizsgálatban egyik indikációban sem

észleltek új biztonságossági jelzéseket (lásd 5.1 pont) a felnőttek körében végzett vizsgálatokban rendelkezésre álló adatokkal összehasonlítva.

Idősek

Nem számoltak be az idős (≥ 65 éves) és fiatalabb betegek (< 65 éves) között mutatkozó, a biztonságosságra vonatkozó általános különbségekről. A fej-nyaki laphámsejtes carcinomában és adjuváns kezelésben részesülő, melanomában, és adjuváns kezelésben részesülő, OC-ben vagy GEJC-ben szenvedő 75 éves vagy idősebb betegekkel nyert adatok mennyisége túlságosan korlátozott ahhoz, hogy erre a populációra vonatkozóan következtetéseket lehessen levonni (lásd 5.1 pont). A dMMR vagy MSI-H colorectalis carcinomában szenvedő 75 éves vagy annál idősebb betegekkel nyert adatok mennyisége korlátozott (lásd 5.1 pont). A 65 éves vagy annál idősebb, cHL-ban szenvedő betegektől származó adatok mennyisége túlságosan korlátozott ahhoz, hogy erre a populációra vonatkozóan következtetéseket lehessen levonni (lásd 5.1 pont).

Malignus pleuralis mesotheliomában szenvedő betegeknél a súlyos mellékhatások aránya és a mellékhatások miatti kezelésleállítási arány magasabb volt a 75 éves vagy annál idősebb betegeknél (sorrendben 68%, illetve 35%), összehasonlítva az összes olyan beteggel, aki nivolumab és ipilimumab kombinációt kaptak (sorrendben 54%, illetve 28%). Hepatocellularis carcinomában szenvedő betegeknél súlyos mellékhatás és a mellékhatások miatti kezelésleállítás nagyobb arányban fordult elő a 75 éves vagy annál idősebb betegeknél (sorrendben 67%, illetve 35%), összehasonlítva az összes olyan beteggel, aki nivolumab- és ipilimumab-kombinációt kapott (sorrendben 53%, illetve 27%).

A kabozantinibbel kombinált nivolumabbal kezelt, 75 éves vagy annál idősebb, RCC-ben szenvedő betegektől származó adat mennyisége túlságosan korlátozott ahhoz, hogy erre a populációra vonatkozóan következtetéseket lehessen levonni (lásd 5.1 pont).

Máj- vagy vesekárosodás

A nem squamosus nem kissejtes tüdőcarcinomában végzett vizsgálatban (CA209057) a vizsgálat megkezdésekor vese- vagy a májkárosodásban szenvedő betegek esetén a biztonságossági profil hasonló volt a teljes populációban észlelthez. Ezeket az eredményeket az al csoportok kis mintaszáma miatt óvatosan kell értelmezni.

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni. Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az [V. függelékben](#) található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Túladagolás

A klinikai vizsgálatokban túladagolásról nem számoltak be. Túladagolás esetén a betegnél a mellékhatások okozta valamennyi jelet és tünetet gondosan monitorozni kell, és azonnal megfelelő tüneti kezelést kell elkezdeni.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: daganatellenes szerek, monoclonalis antitestek és antitest–gyógyszer-konjugátumok, PD-1/PDL-1- (Programozott sejthalál fehérje 1/ligandum 1) inhibitorok. ATC-kód: L01FF01.

Hatásmechanizmus

A nivolumab egy humán monoklonális immunglobulin G4 (IgG4) antitest (HuMAb), ami kötődik a programozott sejthalál-1- (programmed death-1, PD-1) receptorhoz, és blokkolja annak kölcsönhatását a PD-L1-gyel és PD-L2-vel. A PD-1-receptor a T-sejt-aktivitás egyik negatív regulátora, amelyről kimutatták, hogy részt vesz a T-sejtes immunválaszok irányításában. A PD-1-nek az antigén prezentáló sejteken expresszáldó PD-L1 és PD-L2 ligandokkal történő összekapcsolódása, amelyeket a tumorok vagy a tumorok mikrokörnyezetében lévő egyéb sejtek expresszálnak, a T-sejtproliferáció és a citokin-szekréció gátlását eredményezheti. A nivolumab potenciálja a T-sejtes válaszreakciókat, beleértve a daganatellenes válaszokat is, a PD-L1- és PD-L2-ligandokhoz kötődő PD-1 blokádján keresztül. A szingénikus egérmodellekben a PD-1-aktivitás gátlása csökkent daganatnövekedést eredményezett.

A kombinált nivolumab (anti-PD-1) és ipilimumab (anti-CTLA-4) által mediált gátlás kedvezőbb daganatellenes választ eredményez áttétes melanómában. A szingénikus egérmodellekben a PD-1 és a CTLA-4 kettős gátlása szinergizáló daganatellenes hatást eredményezett.

Klinikai hatásosság és biztonságosság

A dózis/expozíció, hatásosság és biztonságosság kapcsolatának modellezése alapján, nincsenek klinikailag jelentős különbségek a minden 2. héten 240 mg nivolumab, vagy a minden 2. héten 3 mg/ttkg nivolumab dózisok hatásossága és biztonságossága között. Ezenkívül, ezeknek az összefüggéseknek az alapján nem volt klinikailag jelentős különbség a nivolumab minden 4. héten 480 mg, vagy a minden 2. héten 3 mg/ttkg adagolása között a melanoma, az előrehaladott melanoma és az előrehaladott vesesejtes carcinoma adjuváns kezelésében.

Melanoma

Előrehaladott melanoma kezelése

Randomizált, III. fázisú vizsgálat versus dakarbazin (CA209066)

Az előrehaladott (nem reszekábilis vagy metasztatikus) melanoma kezelésére adott 3 mg/ttkg nivolumab biztonságosságát és hatásosságát egy III. fázisú, randomizált, kettős vak vizsgálatban (CA209066) értékelték. A vizsgálatban igazolt, korábban még nem kezelt, III. vagy IV. stádiumú, BRAF vad típusú melanómában szenvedő és 0-ás vagy 1-es ECOG-teljesítményszűzű felnőtt (18 éves vagy idősebb) betegek vettek részt. Az aktív autoimmun betegségben, ocularis melanómában szenvedő vagy aktív agyi vagy leptomeningealis metastasisokkal bíró betegeket kizárták a vizsgálatból.

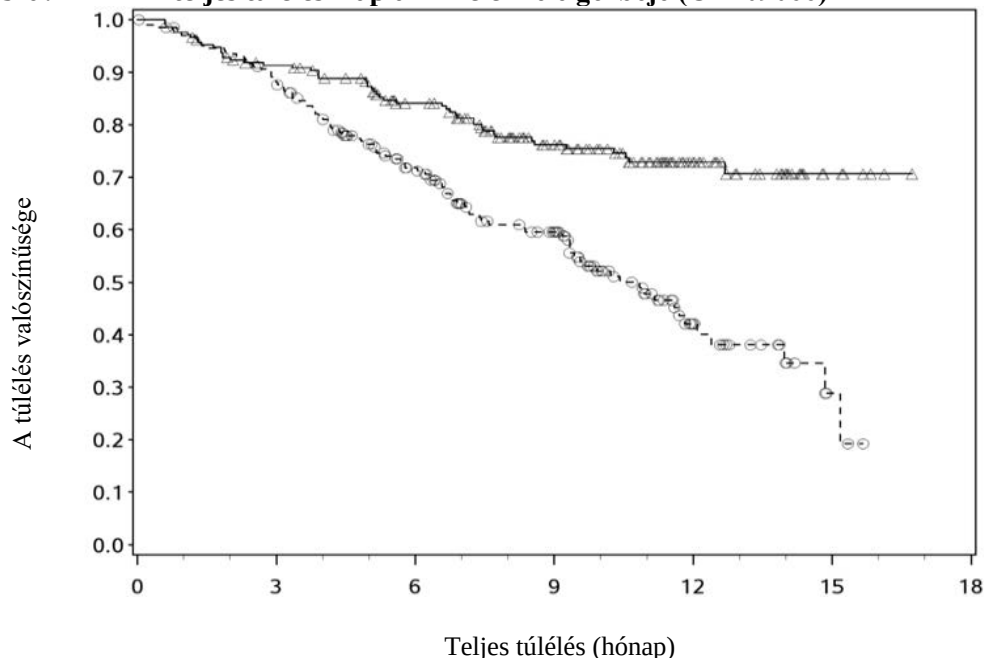
Összesen 418 beteget randomizáltak, akik vagy 3 mg/ttkg, intravénásan 60 perc alatt beadott nivolumabot kaptak minden 2. héten (n = 210), vagy dakarbazint 1000 mg/m² dózisban, minden 3. héten (n = 208). A randomizációt a tumor PD-L1-státusza és az M stádium szerint stratifikálták (M0/M1a/M1b versus M1c). A kezelést addig folytatták, amíg kedvező klinikai hatás volt észlelhető, vagy amikortól a kezelés már nem volt tovább tolerálható. A betegség progressziója utáni kezelés megengedett volt azoknál a betegeknél, akiknél a vizsgálatot végző szerint ebből kedvező klinikai hatás származott, és akiknél a vizsgálati készítménytől nem voltak jelentős nemkívánatos események. A válaszadást értékelő kritériumok szolid tumoros betegeknél (Response Evaluation Criteria in Solid Tumours - RECIST) 1.1-es verziója szerinti daganatértékeléseket 9 héttel a randomizáció után végezték, majd az első évben 6 hetente, azt követően pedig 12 hetente folytatták. Az elsődleges hatásossági végpont mértéke az OS volt. A legfontosabb másodlagos hatásossági végpont mértéke a vizsgálatot végző által értékelt progressziómentes túlélés (progression-free survival – PFS) és az objektív válaszadási arány (objective response rate – ORR) volt.

A betegek jellemző tulajdonságai a vizsgálat megkezdésekor egyensúlyban voltak a két csoportban. A medián életkor 65 év volt (tartomány: 18–87), 59%-uk volt férfi, és 99,5%-uk volt fehérbőrű. A legtöbb beteg ECOG teljesítménypontszáma 0 (64%) vagy 1 (34%) volt. A betegek 61%-ának a vizsgálatba való belépéskor M1c stádiumú betegsége volt. A betegek 74%-ának cutan melanómája, 11%-ának mucosalis melanómája volt. A betegek 35%-ának PD-L1-pozitív melanómája volt (≥ 5%-os

tumorsejt membránexpresszió). A betegek 16%-a kapott korábban adjuváns kezelést. A leggyakoribb adjuváns kezelés az interferon volt (9%). A betegek 4%-ának anamnézisében szerepeltek agyi áttétek, és a betegek 37%-ának volt a vizsgálatba való belépéskor a kiindulási LDH-szintje magasabb, mint a normálérték felső határa.

A teljes túlélés Kaplan–Meier-féle görbéit az 1. ábra mutatja.

1. ábra: A teljes túlélés Kaplan–Meier-féle görbéje (CA209066)



A veszélyeztetett betegek száma

Nivolumab						
210	185	150	105	45	8	0
Dakarbazin						
208	177	123	82	22	3	0

—△— Nivolumab (események: 50/210), medián és 95%-os CI: N.A. (Nem elérhető)
 ---○--- Dakarbazin (események: 96/208), medián és 95%-os CI: 10,84 (9,33; 12,09)

A teljes túlélésben észlelt kedvező hatást konzisztensen igazolták a betegek alcsoportjaiban, beleértve a kiindulási ECOG-teljesítménystátuszt, az M- [metasztázis] stádiumot, az anamnézisben szereplő agyi metastasisokat és a kiindulási laktát-dehidrogenáz-szintet. A túlélési előnyt attól függetlenül is megfigyelték, hogy a betegeknek PD-L1-negatívnak vagy -pozitívnak nevezett tumora volt (tumor-membránexpressziós határérték 5% vagy 10%).

A rendelkezésre álló adatok alapján a nivolumab -hatás jelentkezése olyan mértékben késleltetett, hogy a nivolumab terápiás előnyének megjelenése a kemoterápiával szemben 2–3 hónapig is eltarthat.

A hatásossági eredményeket a 11. táblázat mutatja.

11. táblázat: Hatásossági eredmények (CA209066)

	nivolumab (n = 210)	dakarbazin (n = 208)
Teljes túlélés		
Események	50 (23,8%)	96 (46,2%)
Relatív hazard	0,42	
99,79%-os CI	(0,25; 0,73)	
95%-os CI	(0,30; 0,60)	
p-érték	< 0,0001	
Medián (95%-os CI)	Nem került elézésre	10,8 (9,33; 12,09)
Arány (95%-os CI)		
6. hónapban	84,1 (78,3; 88,5)	71,8 (64,9; 77,6)
12. hónapban	72,9 (65,5; 78,9)	42,1 (33,0; 50,9)
Progressziómentes túlélés		
Események	108 (51,4%)	163 (78,4%)
Relatív hazard	0,43	
95%-os CI	(0,34; 0,56)	
p-érték	< 0,0001	
Medián (95%-os CI)	5,1 (3,48; 10,81)	2,2 (2,10; 2,40)
Arány (95%-os CI)		
6. hónapban	48,0 (40,8; 54,9)	18,5 (13,1; 24,6)
12. hónapban	41,8 (34,0; 49,3)	N.A. (Nem elérhető)
Objektív válasz		
(95%-os CI)	84 (40,0%) (33,3; 47,0)	29 (13,9%) (9,5; 19,4)
Esélyhányados (95%-os CI)	4,06 (2,52; 6,54)	
p-érték	< 0,0001	
Teljes remisszió (CR)	16 (7,6%)	2 (1,0%)
Részleges remisszió (PR)	68 (32,4%)	27 (13,0%)
Állapotstabilizálódás (SD)	35 (16,7%)	46 (22,1%)
A válaszreakció medián időtartama		
Hónap (tartomány)	Nem került (0 ⁺ –12,5 ⁺) elézésre	6,0 (1,1–10,0 ⁺)
A válaszadásig eltelt medián időtartam		
Hónap (tartomány)	2,1 (1,2–7,6)	2,1 (1,8–3,6)

„+” Cenzorált megfigyelést jelez.

Randomizált, III. fázisú vizsgálat versus kemoterápia (CA209037)

Az előrehaladott (nem reszekábilis vagy metasztatikus) melanoma kezelésére adott 3 mg/ttkg nivolumab biztonságosságát és hatásosságát egy III. fázisú, randomizált, nyílt elrendezésű vizsgálatban (CA209037) értékelték. A vizsgálatban olyan felnőttek vettek részt, akiknek a betegsége az ipilimumab alkalmazása alatt vagy után progrediált, és ha BRAF V600 mutáció pozitív volt, akkor a BRAF kináz inhibitor kezelés alatt vagy után is progrediált. Az aktív autoimmun betegségben, ocularis melanomában szenvedő, aktív agyi vagy leptomeningealis áttétes betegeket, illetve azokat a betegeket, akiknek az anamnézisben ismert, korábbi, ipilimumabbal összefüggő, high-grade

(CTCAE 4.0 verzió szerinti 4. fokozatú) mellékhatások szerepeltek, kivéve a megszűnt hányingert, fáradtságot, infúziós reakciókat vagy endokrin betegségeket, kizárták a vizsgálatból.

Összesen 405 beteget randomizáltak, akik vagy 3 mg/ttkg intravénásan 60 perc alatt beadott nivolumabot kaptak minden 2. héten (n = 272), vagy kemoterápiát (n = 133), ami a vizsgálatot végző választása szerint vagy dakarbazinnal (1000 mg/m² minden 3. héten) vagy karboplatinból (AUC 6 minden 3. héten) és paklitaxelből állt (175 mg/m² minden 3. héten). A randomizációt BRAF- és a tumor PD-L1 státusza, valamint az ipilimumab előtti legjobb válaszreakció szerint stratifikálták.

Az elsődleges hatásossági összetett végpont mértéke a független radiológiai felülvizsgáló bizottság (independent radiology review committee - IRRC) által a RECIST 1.1 verziójának alkalmazásával mért, igazolt objektív válaszadási arány (az első 120, nivolumabbal kezelt betegnél) és a teljes túlélés összehasonlítása volt a nivolumab és a kemoterápia esetén. A további végpont mértékek közé tartozott a válaszreakció időtartama és időzítése.

A medián életkor 60 év volt (tartomány: 23–88). A betegek 64%-a férfi, és 98%-a fehérbőrű volt. Az ECOG-teljesítménypontszám 0 volt a betegek 61%-ánál, és 1 volt a betegek 39%-ánál. A betegek többségének (75%) a vizsgálatba való belépéskor M1c stádiumú betegsége volt. A betegek 73%-ának cutan melanomája, 10%-ának mucosalis melanomája volt. A korábban kapott szisztémás rezsimek száma 1 volt a betegek 27%-ánál, 2 a betegek 51%-ánál, és > 2 a betegek 21%-ánál. A betegek 22%-ának volt BRAF-mutáció pozitív, és 50%-ának PD-L1 pozitívnak tekintett daganata. A betegek 64%-ánál a korábbi ipilimumab nem járt kedvező klinikai hatással (CR/PR vagy SD). A csoportok kiindulási jellemzői egyensúlyban voltak, kivéve azoknak a betegeknek az arányát, akiknek az anamnézisében agyi áttétek szerepeltek (19% a nivolumab-csoportban és 13% a kemoterápiás csoportban), és azokat a betegeket, akiknél a vizsgálat megkezdésekor az LDH magasabb volt, mint a normálérték felső határa (sorrendben 51% és 35%).

Ennek a végső objektív válaszadási arány analízisnek az időpontjában 120, nivolumabbal kezelt és 47, kemoterápiával kezelt olyan beteg adatait elemezték, akiket legalább 6 hónapig követtek. A hatásossági eredményeket a 12. táblázat mutatja.

12. táblázat: A legjobb teljes válasz, a válaszadásig eltelt idő és válaszadás időtartama (CA209037)

	nivolumab (n = 120)	kemoterápia (n = 47)
Megerősített objektív válasz (IRRC)	38 (31,7%)	5 (10,6%)
(95%-os CI)	(23,5; 40,8)	(3,5; 23,1)
Teljes remisszió (CR)	4 (3,3%)	0
Részleges remisszió (PR)	34 (28,3%)	5 (10,6%)
Állapotstabilizálás (SD)	28 (23,3%)	16 (34,0%)
A válaszreakció medián időtartama		
Hónap (tartomány)	Nem került elérésre	3,6 (Nem áll rendelkezésre)
A válaszadásig eltelt medián időtartam		
Hónap (tartomány)	2,1 (1,6–7,4)	3,5 (2,1–6,1)

A rendelkezésre álló adatok alapján a nivolumab hatás jelentkezése olyan mértékben késleltetett, hogy a nivolumab terápiás előnyének megjelenése a kemoterápiával szemben 2–3 hónapig is eltarthat.

Aktualizált elemzés (24 hónapos követés)

Az összes randomizált betegnél az objektív válaszadási arány (ORR) 27,2% (95%-os CI: 22,0; 32,9) volt a nivolumab, és 9,8% (95%-os CI: 5,3; 16,1) volt a kemoterápiás csoportban. A válaszreakció medián időtartama sorrendben 31,9 hónap (tartomány: 1,4⁺–31,9) és 12,8 hónap (tartomány: 1,3⁺–

13,6⁺) volt. A nivolumab kemoterápiához viszonyított progressziómentes túlélésre (PFS) vonatkozó relatív hazárd értéke 1,03 (95%-os CI: 0,78; 1,36) volt. Az objektív válaszadási arány (ORR) és a progressziómentes túlélés (PFS) értékelését független radiológiai bizottság (IRRC) végezte a RECIST 1.1 verziója alapján.

A teljes túlélésre (OS) vonatkozó végleges analízisben nem volt statisztikailag szignifikáns különbség a nivolumab és a kemoterápia között. A teljes túlélésre vonatkozó elsődleges analízist nem korrigálták a későbbi kezelések adataival, miközben a kemoterápiás karon 54 beteg (40,6%) később egy PD-1-ellenes kezelést kapott. A teljes túlélésre zavaró hatással lehetnek a kieső betegek, a későbbi kezelések kiegyensúlyozatlansága, valamint a kiindulási tényezők különbözősége. A nivolumab karon több volt a rossz prognosztikai tényezőkkel (emelkedett LDH-szint és agyi metasztázisok) rendelkező beteg, mint a kemoterápiás karon.

Hatásosság BRAF-státusz alapján: A nivolumabra adott objektív válaszokat (az elsődleges összetett végpont definíciójának megfelelően) a BRAF-mutáció pozitív, illetve a BRAF vad típusú melanómában szenvedő betegeknél is megfigyelték. Az objektív válaszadási arány (ORR) a BRAF-mutáció pozitív alcsoportban 17% volt (95%-os CI: 8,4; 29,0) a nivolumab mellett, és 11% (95%-os CI: 2,4; 29,2) volt a kemoterápia esetén, és a BRAF vad típusú daganatban szenvedő betegek alcsoportjában sorrendben 30% (95%-os CI: 24,0; 36,7) és 9% (95%-os CI: 4,6; 16,7) volt.

A nivolumab kemoterápiához viszonyított, progressziómentes túlélésre (PFS) vonatkozó relatív hazárd (HR) értéke 1,58 (95%-os CI: 0,87; 2,87) volt a BRAF-mutáció pozitív betegeknél, és 0,82 (95%-os CI: 0,60; 1,12) volt a BRAF vad típusú daganatban szenvedő betegeknél. A nivolumab kemoterápiához viszonyított, teljes túlélésre (OS) vonatkozó relatív hazárd értéke (HR) 1,32 (95%-os CI: 0,75; 2,32) volt a BRAF-mutáció pozitív betegeknél, és 0,83 (95%-os CI: 0,62; 1,11) volt a BRAF vad típusú daganatban szenvedő betegeknél.

Hatásosság a tumor PD-L1-expresszió alapján: a nivolumabra adott objektív válaszreakciót a tumor PD-L1-expressziótól függetlenül is megfigyelték, habár ennek a biomarkernek (a tumor PD-L1-expressziója) a szerepét még nem sikerült teljesen tisztázni.

Azoknál a betegeknél, akiknél a tumor PD-L1-expressziója $\geq 1\%$ volt, az objektív válaszadási arány (ORR) 33,5% (n = 179; 95%-os CI: 26,7; 40,9) volt a nivolumab mellett, és 13,5% (n = 74; 95%-os CI: 6,7; 23,5) volt a kemoterápia esetén. Az 1%-nál alacsonyabb tumor PD-L1-expressziós szintet mutató betegeknél a független radiológiai felülvizsgáló bizottság (IRRC) értékelése alapján az objektív válaszadási arány (ORR) sorrendben 13,0% (n = 69; 95%-os CI: 6,1; 23,3) és 12,0% (n = 25; 95%-os CI: 2,5; 31,2) volt.

A nivolumab kemoterápiához viszonyított, progressziómentes túlélésre (PFS) vonatkozó relatív hazárd (HR) értéke 0,76 (95%-os CI: 0,54; 1,07) volt a legalább 1% tumor PD-L1-expressziós szintet mutató betegeknél, és 1,92 (95%-os CI: 1,05; 3,5) volt az 1%-nál alacsonyabb tumor PD-L1-expressziós szintet mutató betegeknél.

A nivolumab kemoterápiához viszonyított, teljes túlélésre (OS) vonatkozó relatív hazárd (HR) értéke 0,69 (95%-os CI: 0,49; 0,96) volt a legalább 1% tumor PD-L1-expressziós szintet mutató betegeknél, és 1,52 (95%-os CI: 0,89; 2,57) volt az 1%-nál alacsonyabb tumor PD-L1-expressziós szintet mutató betegeknél.

Ezeknek az alcsoportoknak az analíziseit, tekintettel az alcsoportok kis méretére, valamint az összes randomizált beteg teljes túlélésére vonatkozó, statisztikailag szignifikáns különbségének hiánya miatt, óvatosan kell értelmezni.

Nyílt elrendezésű, I. fázisú, dóziseszkalációs vizsgálat (MDX1106-03)

A nivolumab biztonságosságát és tolerabilitását egy I. fázisú, nyílt elrendezésű, dóziseszkalációs vizsgálatban különböző tumor típusokban, köztük malignus melanómában is vizsgálták. A vizsgálatba 306, korábban már kezelt beteget vontak be, közülük 107-nek volt melanómája, és nivolumabot kaptak 0,1 mg/ttkg-os, 0,3 mg/ttkg-os, 1 mg/ttkg-os, 3 mg/ttkg-os vagy 10 mg/ttkg-os dózisban, maximum

2 évig. Ebben a betegpopulációban objektív választ 33 betegnél jelentettek (31%), a válaszreakció medián időtartama 22,9 hónap volt (95%-os CI: 17,0; nem került elérésre (NR)). A medián progressziómentes túlélés (PFS) 3,7 hónap volt (95%-os CI: 1,9; 9,3). A medián teljes túlélés (OS) 17,3 hónap volt (95%-os CI: 12,5; 37,8), és a becsült teljes túlélési ráta 42% volt (95%-os CI: 32; 51) a 3. évben, 35% (95%-os CI: 26; 44) a 4. évben és 34% (95%-os CI: 25; 43) az 5. évben (legalább 45 hónapos követés).

Egykaros II. fázisú vizsgálat (CA209172)

A CA209172 vizsgálat egy egykaros, nyílt elrendezésű vizsgálat volt a nivolumab monoterápiát kapó, III. stádiumú (nem reszekábilis) vagy IV. stádiumú metasztatikus melanomában szenvedő olyan betegeken, akik előzetesen egy anti-CTLA-4 monoklonális antitestet tartalmazó kezelésben részesültek. Az elsődleges végpont a biztonságosság és a másodlagos végpont a hatásosság volt. Az 1008 kezelt beteg közül 103-nak (10%) volt ocularis/uvealis melanomája, 66-nak (7%) volt az ECOG teljesítménypontszáma 2, 165-nek (16%) voltak tünetmentes, kezelt vagy kezeletlen központi idegrendszeri metastasisai, 13-nak (1,3%) kezelt leptomeningialis metastasisai, 25-nek (2%) volt autoimmun betegsége és 84 (8%) betegnél fordultak elő CTLA-4-ellenes kezelést követően 3.-4. fokozatú immunrendszerrel összefüggő mellékhatások. Új biztonságossági szignált nem azonosítottak a kezelt betegeknél, és a nivolumab biztonságossági profilja hasonló volt az al csoportok között. A 12. héten a vizsgálatot végző által értékelt, válaszadási arányokon alapuló hatásossági eredményeket az alábbi 13. táblázat mutatja.

13. táblázat: Válaszási arány a 12. héten – minden értékelhető beteg válasza és az al csoportok szerint (CA209172)

	Összesen	Ocularis/ Uvealis melanoma	ECOG PS 2	Központi ideg- rendszeri metastasis	Autoimmun betegség	3.-4. fokozatú immun- rendszerrel összefüggő mellékhatás előzetes anti-CTLA-4 kezeléssel
n	161/588	4/61	4/20	20/73	3/16	13/46
(%) ^a	(27,4)	(6,6)	(20,0)	(27,4)	(18,8)	(28,3)

^a A válaszokat a RECIST 1.1 alapján, az 1008 beteg közül annál az 588 (58,3%) betegnél értékelték, akiknél a 12. hétig folytatták a kezelést és a 12. héten volt a követő felülvizsgálat.

Randomizált, III. fázisú vizsgálat, ipilimumabbal kombinált vagy monoterápiában alkalmazott nivolumab versus monoterápiában alkalmazott ipilimumab (CA209067)

A 3 mg/ttkg ipilimumabbal kombinált 1 mg/ttkg nivolumabnak, vagy a monoterápiában alkalmazott 3 mg/ttkg nivolumabnak a monoterápiában alkalmazott 3 mg/ttkg ipilimumabbal szembeni biztonságosságát és hatásosságát egy III. fázisú, randomizált, kettős vak vizsgálat (CA209067) során értékelték előrehaladott (nem reszekábilis vagy metasztatikus) melanomában. A két, nivolumabot kapó csoport közti különbségekről leíró értékelés készült. A vizsgálatban igazoltan nem reszekábilis, III. vagy IV. stádiumú melanomában szenvedő felnőttek vettek részt. A betegeknél 0-ás vagy 1-es ECOG-teljesítményszám-pontszámmal kellett rendelkezniük. Olyan betegeket választottak be, akik korábban nem kaptak szisztémás daganatellenes kezelést nem reszekábilis vagy metasztatikus melanomában. Korábbi adjuváns vagy neoadjuvánskezelés megengedett volt, amennyiben a kezelés, a randomizálás előtt legalább 6 héttel befejeződött. Az aktív autoimmun betegségben, ocularis/uvealis melanomában szenvedő vagy aktív agyi vagy leptomeningialis metastasisokkal bíró betegeket kizárták a vizsgálatból.

Összesen 945 beteget randomizáltak, akiket ipilimumabbal kombinált nivolumabbal (n = 314), monoterápiában alkalmazott nivolumabbal (n = 316) vagy monoterápiában alkalmazott ipilimumabbal (n = 315) kezeltek. A kombinált kezelési karba tartozó betegek az első 4 dózis alkalmával 3 hetente 1 mg/ttkg nivolumabot kaptak 60 perc alatt és 3 mg/ttkg ipilimumabot 90 perc alatt intravénásan, amelyet kéthetente alkalmazott, monoterápiában adott 3 mg/ttkg nivolumab követett. A nivolumab monoterápiás karba tartozó betegek kéthetente 3 mg/ttkg nivolumabot kaptak. A komparátor karba

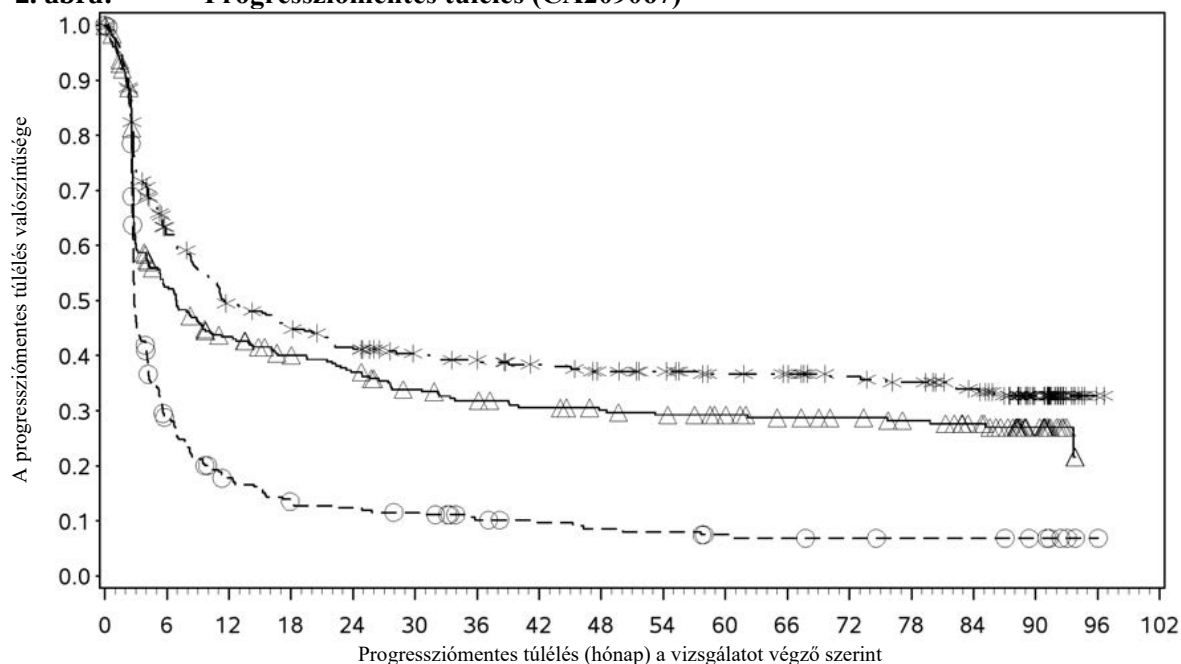
tartozó betegek az első 4 dózis alkalmával 3 hetente 3 mg/ttkg ipilimumabot, és a nivolumabra hasonlító placebo-t kaptak intravénásan, amelyet kéthetente beadott placebo követett. A randomizációt a PD-L1-expressziója ($\geq 5\%$ -os versus $< 5\%$ -os tumorsejt-membránexpresszió), a BRAF-státusz, valamint az M stádium szerint stratifikálták az American Joint Committee on Cancer (AJCC) fokozati rendszere alapján. A kezelést addig folytatták, amíg kedvező klinikai hatás volt észlelhető, vagy amikortól a kezelés már nem volt tovább tolerálható. A daganatok értékelését 12 héttel a randomizálás után, majd az első évben 6 hetente, azt követően pedig 12 hetente végezték. Az elsődleges végpontok a progressziómentes túlélés és a teljes túlélés voltak. Az objektív válaszadási arányt és a válaszreakció időtartamát is értékelték.

A kiindulási jellemzők mindhárom kezelési csoportban egyensúlyban voltak. A medián életkor 61 év volt (tartomány: 18–90 év), a betegek 65%-a férfi volt, 97%-a pedig fehérbőrű. Az ECOG teljesítmény-státusz pontszám 0 (73%) vagy 1 (27%) volt. A legtöbb beteg (93%) AJCC IV. stádiumú betegségben szenvedett; 58%-uknak M1c stádiumú betegsége volt a vizsgálatba való belépéskor. A betegek 22%-a kapott korábbi adjuváns kezelést. A betegek 32%-ának volt BRAF-mutáció-pozitív melanómája; a betegek 26,5%-ának volt a PD-L1 tumorsejt-membránexpressziója $\geq 5\%$ -os. A betegek 4%-ának szerepelt a kórelőzményében agyi metasztázis, valamint a betegek 36%-ának volt a kiindulási LDH-szintje magasabb a normálérték felső határánál a vizsgálatba való belépéskor. A kimutatható PD-L1-expressziót mutató tumorú betegek eloszlása egyensúlyban volt a három kezelési csoportban. A tumor PD-L1-expresszióját PD-L1 immunhisztokémiai (IHC) 28-8 pharmDx vizsgálattal határozták meg.

Az elsődleges elemzéskor (legalább 9 hónapos követés) a medián PFS a nivolumab-csoportban 6,9 hónap volt az ipilimumab-csoport 2,9 hónapjával összehasonlítva (HR = 0,57; 99,5%-os CI: 0,43; 0,76; $p < 0.0001$). A medián PFS az ipilimumabbal kombinált nivolumab-csoportban 11,5 hónap volt az ipilimumab-csoport 2,9 hónapjával összehasonlítva (HR = 0,42; 99,5%-os CI: 0,31; 0,57; $p < 0.0001$).

A leíró elemzésből a progressziómentes túlélésre vonatkozó eredményeket (90 hónapos minimális követési idővel) a 2. ábra (az összes randomizált beteg), a 3. ábra (a tumor PD-L1 5%-os határértékénél) és a 4. ábra (a tumor PD-L1 1%-os határértékénél) mutatja be.

2. ábra: Progressziómentes túlélés (CA209067)



A veszélyeztetett betegek száma

Nivolumab + ipilimumab																	
314	175	138	126	112	103	99	93	87	84	78	76	70	66	57	33	1	-
Nivolumab																	
316	151	120	106	97	84	78	73	69	66	62	57	54	50	44	21	0	-
Ipilimumab																	
315	78	46	34	31	28	21	18	16	15	12	11	10	9	9	7	1	-

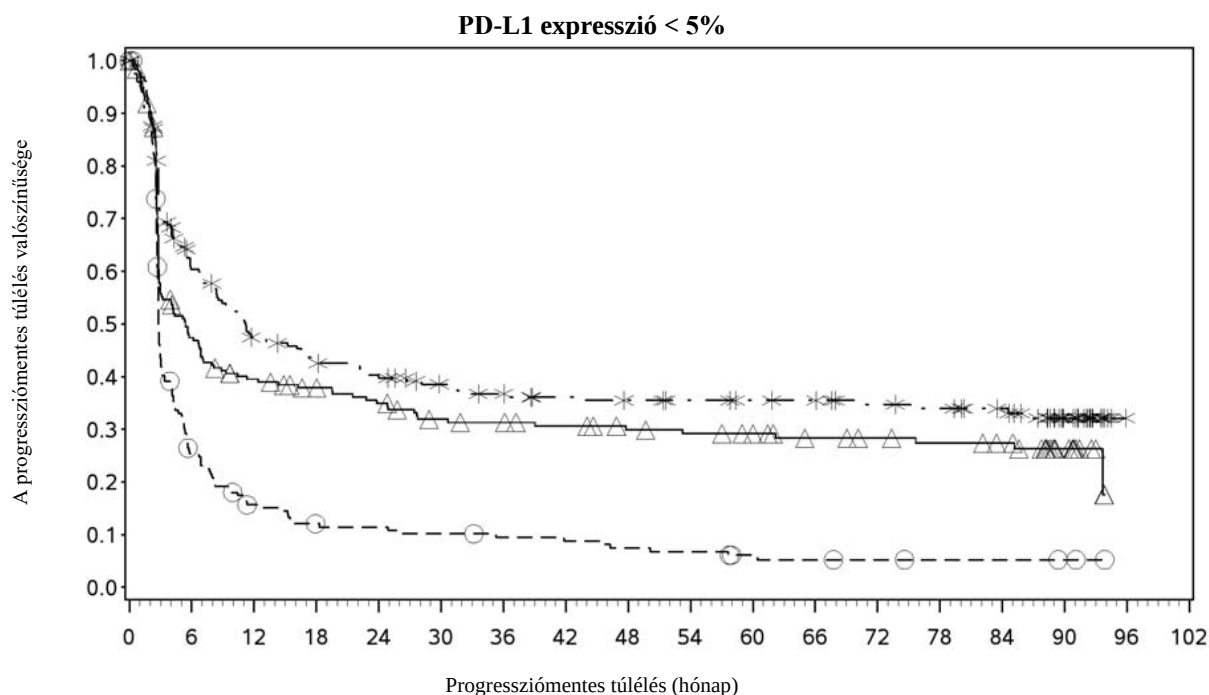
- - * - - Nivolumab+ipilimumab (események: 189/314), medián és 95%-os CI: 11,50 (8,90; 20,04)
PFS aránya a 12. hónapban és 95%-os CI: 49% (44; 55), PFS a 60. hónapban és 95%-os CI: 36% (32; 42),
PFS a 90. hónapban és 95%-os CI: 33% (27; 39)
- △— Nivolumab (események: 208/316), medián és 95%-os CI: 6,93 (5,13; 10,18)
PFS aránya a 12. hónapban és 95%-os CI: 42% (36; 47), PFS a 60. hónapban és 95%-os CI: 29% (24; 35),
PFS a 90. hónapban és 95%-os CI: 27% (22; 33)
- - ○ - - Ipilimumab (események: 261/315), medián és 95%-os CI: 2,86 (2,79; 3,09)
PFS aránya a 12. hónapban és 95%-os CI: 18% (14; 23), PFS a 60. hónapban és 95%-os CI: 8% (5; 12), PFS
a 90. hónapban és 95%-os CI: 7% (4; 11)

Nivolumab+ipilimumab vs. ipilimumab – relatív házárd és 95%-os CI: 0,42 (0,35; 0,51)

Nivolumab vs. ipilimumab – relatív házárd és 95%-os CI: 0,53 (0,44; 0,64)

Nivolumab+ipilimumab vs. nivolumab – relatív házárd és 95%-os CI: 0,79 (0,65; 0,97)

3. ábra: Progressziómentes túlélés 5%-os PD-L1-expressziós határértéknél (CA209067)



A veszélyeztetett betegek száma

Nivolumab + ipilimumab																	
210	113	87	78	71	64	60	56	54	52	50	49	45	43	39	22	0	-
Nivolumab																	
208	91	73	66	60	51	49	46	42	40	38	33	31	29	27	12	0	-
Ipilimumab																	
202	45	26	19	18	16	14	13	11	10	7	6	5	4	4	3	0	-

---*--- Nivolumab+ipilimumab (események: 127/210), medián és 95%-os CI: 11,17 (7,98; 17,51)

—△— Nivolumab (események: 139/208), medián és 95%-os CI: 5,39 (2,96; 7,13)

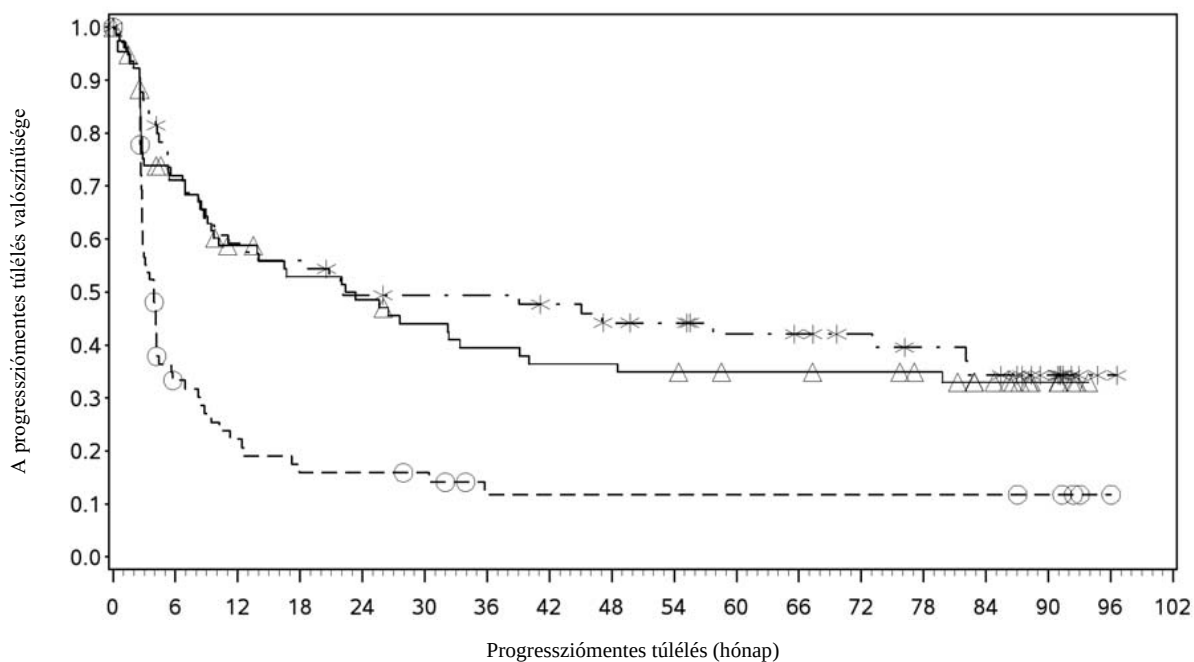
---○--- Ipilimumab (események: 171/202), medián és 95%-os CI: 2,79 (2,76; 3,02)

Nivolumab+ipilimumab vs. ipilimumab – relatív hazard és 95%-os CI: 0,42 (0,33; 0,53)

Nivolumab vs. ipilimumab – relatív hazard és 95%-os CI: 0,54 (0,43; 0,68)

Nivolumab+ipilimumab vs. nivolumab – relatív hazard és 95%-os CI: 0,77 (0,61; 0,98)

PD-L1 expresszió $\geq 5\%$



A veszélyeztetett betegek száma

Nivolumab + ipilimumab																	
68	45	37	35	30	29	29	27	24	23	20	19	17	15	13	8	1	-
Nivolumab																	
80	52	41	36	33	29	26	24	24	23	21	21	20	18	14	7	0	-
Ipilimumab																	
75	21	14	10	10	9	5	5	5	5	5	5	5	5	5	4	1	-

---*---

Nivolumab+ipilimumab (események: 36/68), medián és 95%-os CI: 22,11 (9,72; 82,07)

---△---

Nivolumab (események: 48/80), medián és 95%-os CI: 22,34 (9,46; 39,13)

---○---

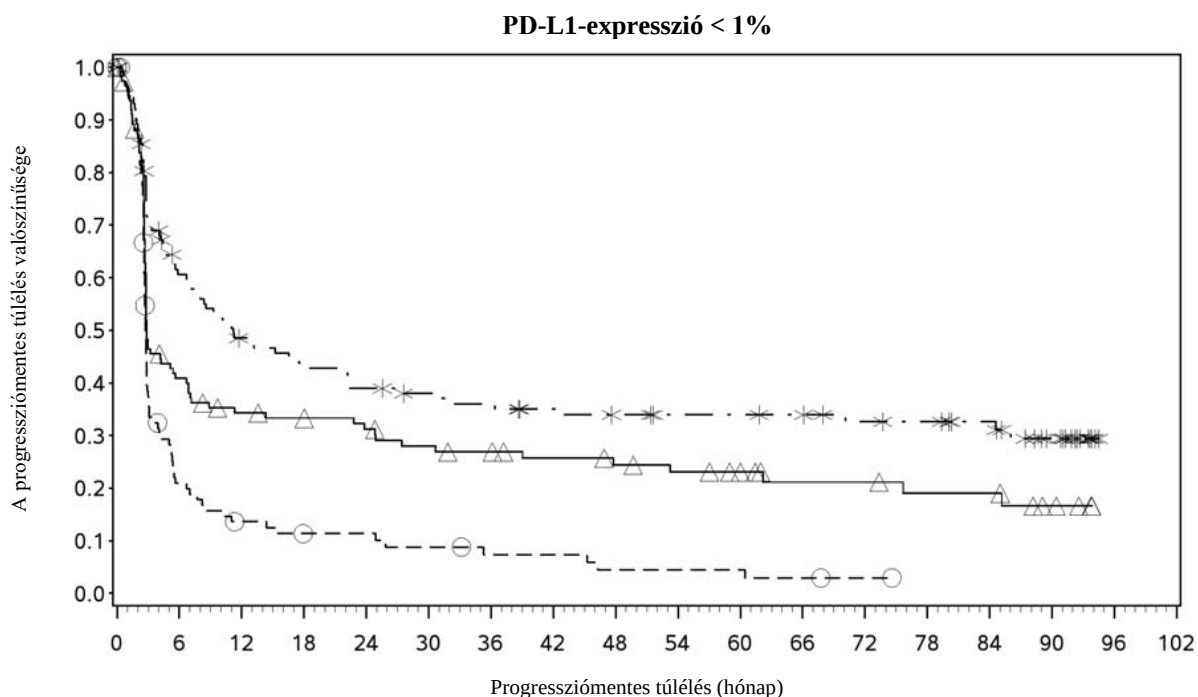
Ipilimumab (események: 60/75), medián és 95%-os CI: 3,94 (2,79; 4,21)

Nivolumab+ipilimumab vs. ipilimumab – relatív házár és 95%-os CI: 0,38 (0,25; 0,58)

Nivolumab vs. ipilimumab – relatív házár és 95%-os CI: 0,43 (0,29; 0,64)

Nivolumab+ipilimumab vs. nivolumab – relatív házár és 95%-os CI: 0,89 (0,58; 1,35)

4. ábra: Progressziómentes túlélés 1%-os PD-L1-expressziós határértéknél (CA209067)



A veszélyeztetett betegek száma

Nivolumab + ipilimumab

123	65	51	46	41	38	36	33	31	29	29	28	25	24	21	13	0	-
-----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	---	---

Nivolumab

117	44	35	33	30	26	24	21	19	17	15	11	11	9	9	5	0	-
-----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	---	---	---	---	---

Ipilimumab

113	20	12	9	9	7	5	5	3	3	3	2	1	0	0	0	0	-
-----	----	----	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---

---*---

Nivolumab+ipilimumab (események: 76/123), medián és 95%-os CI: 11,17 (6,93; 22,18)

—△—

Nivolumab (események: 85/117), medián és 95%-os CI: 2,83 (2,76; 5,62)

---○---

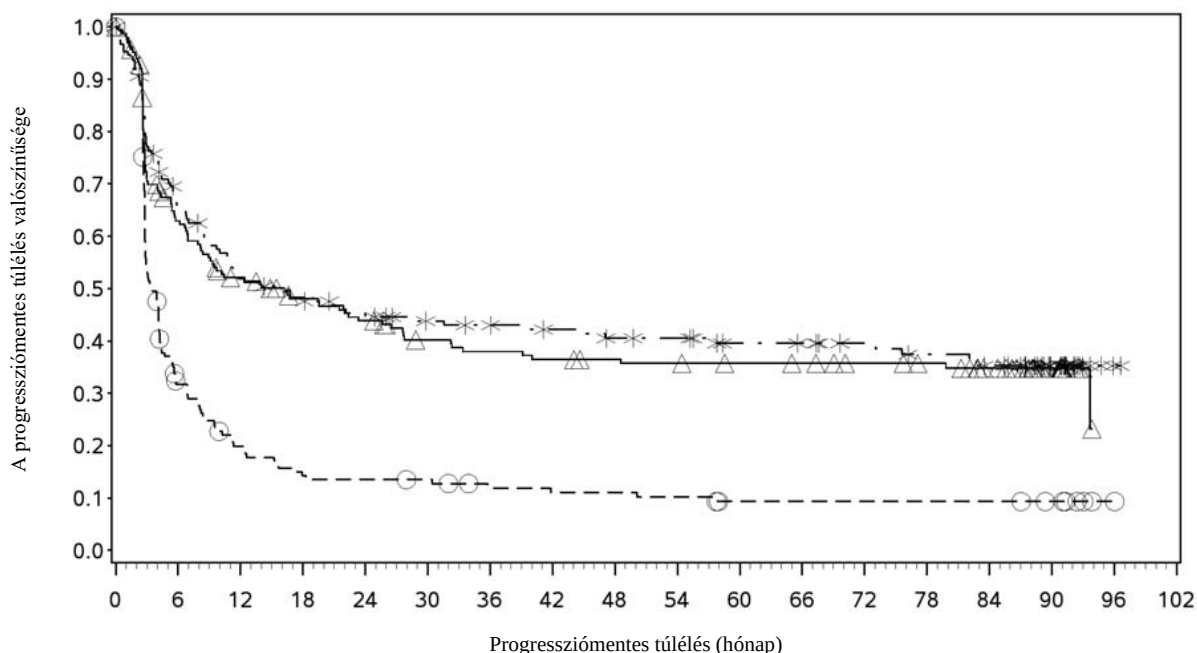
Ipilimumab (események: 94/113), medián és 95%-os CI: 2,73 (2,66; 2,83)

Nivolumab+ipilimumab vs. ipilimumab – relatív házárd és 95%-os CI: 0,39 (0,28; 0,53)

Nivolumab vs. ipilimumab – relatív házárd és 95%-os CI: 0,59 (0,44; 0,79)

Nivolumab+ipilimumab vs. nivolumab – relatív házárd és 95%-os CI: 0,66 (0,48; 0,90)

PD-L1 expresszió $\geq 1\%$



A veszélyeztetett betegek száma

Nivolumab + ipilimumab																			
155	93	73	67	60	55	53	50	47	46	41	40	37	34	31	17	1	-		
Nivolumab																			
171	99	79	69	63	54	51	49	47	46	44	43	40	38	32	14	0	-		
Ipilimumab																			
164	46	28	20	19	18	14	13	13	12	9	9	9	9	9	7	1	-		

---*---
---△---
---○---

Nivolumab+ipilimumab (események: 90/155), medián és 95%-os CI: 16,13 (8,90; 45,08)
Nivolumab (események: 102/171), medián és 95%-os CI: 16,20 (8,11; 27,60)
Ipilimumab (események: 137/164), medián és 95%-os CI: 3,48 (2,83; 4,17)

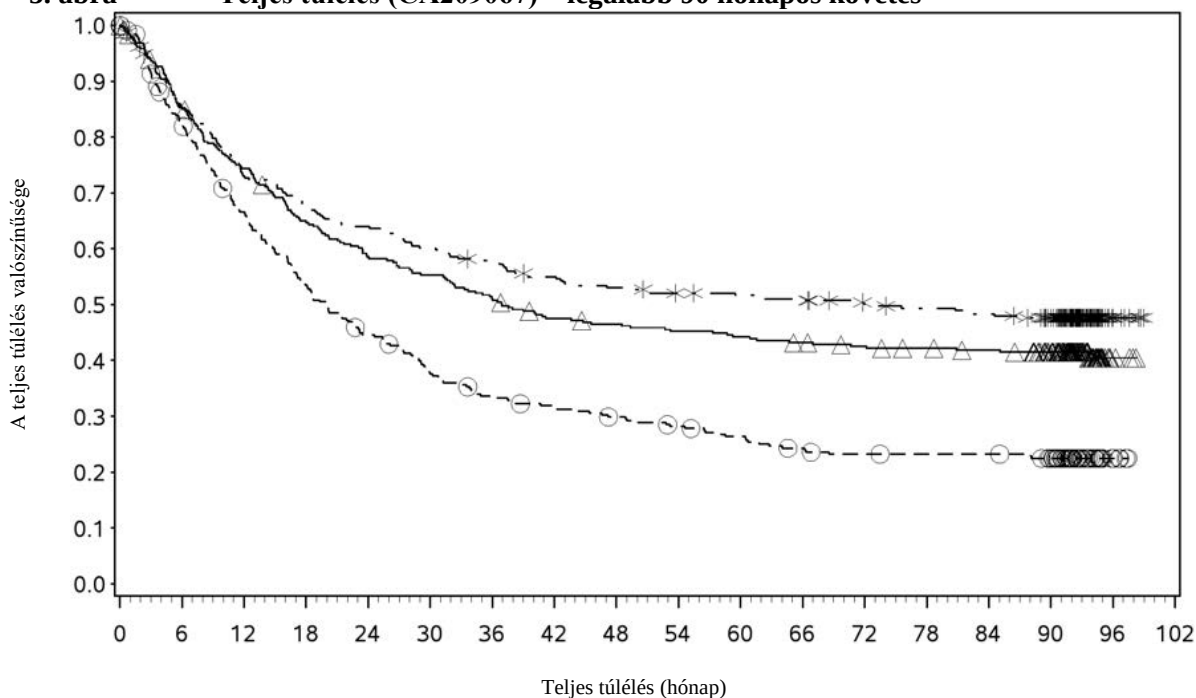
Nivolumab+ipilimumab vs. ipilimumab – relatív hazard és 95%-os CI: 0,42 (0,32; 0,55)
Nivolumab vs. ipilimumab – relatív hazard és 95%-os CI: 0,45 (0,35; 0,59)
Nivolumab+ipilimumab vs. nivolumab – relatív hazard és 95%-os CI: 0,92 (0,69; 1,22)

Az OS (elsődleges) elemzésére akkor került sor, amikor minden betegnél legalább 28 hónapig zajlott a követés. A medián OS-t a nivolumab-csoportban nem érték el a 28. hónapban, szemben az ipilimumab-csoport 19,98 hónapjával (relatív hazard = 0,63, 98%-os CI: 0,48; 0,81; p-érték: < 0,0001). A medián OS-t az ipilimumabbal kombinált nivolumab-csoportban nem érték el, az ipilimumab csoporttal összehasonlítva (relatív hazard = 0,55, 98%-os CI: 0,42; 0,72; p-érték: < 0,0001)

A legalább 90 hónapos minimális követési idő elérésekor elvégzett további leíró elemzés során kapott OS-eredmények az eredeti, elsődleges elemzéssel összhangban álló kimeneteket mutatnak. Az ebből a követéses elemzésből származó OS-eredményeket az 5. ábra (összes randomizált beteg), a 6. és 7. ábra (a tumor PD-L1 5%-os és 1%-os határértékénél) ismerteti.

Az OS elemzését nem korrigálták a később kapott terápiákra nézve. Későbbi szisztémás kezelést a betegek 36,0%-a, 49,1%-a és 66,3%-a kapott sorrendben a kombinációval, a nivolumab-monoterápiával, illetve az ipilimumabbal kezelt karon. Későbbi immunterápiát (beleértve az anti-PD1-terápiát, anti-CTLA-4- antitestkezelést, vagy más immunterápiát is) a betegek 19,1%, 34,2% és 48,3%-a kapott sorrendben a kombinációval a nivolumab-monoterápiával, illetve az ipilimumabbal kezelt karon.

5. ábra Teljes túlélés (CA209067) – legalább 90 hónapos követés



A veszélyeztetett betegek száma

Nivolumab+ipilimumab																
314	265	227	210	199	187	179	169	163	158	156	153	147	144	141	129	7
Nivolumab																
316	266	231	201	181	171	158	145	141	137	134	130	126	123	120	107	4
Ipilimumab																
315	253	203	163	135	113	100	94	87	81	75	68	64	63	63	57	5

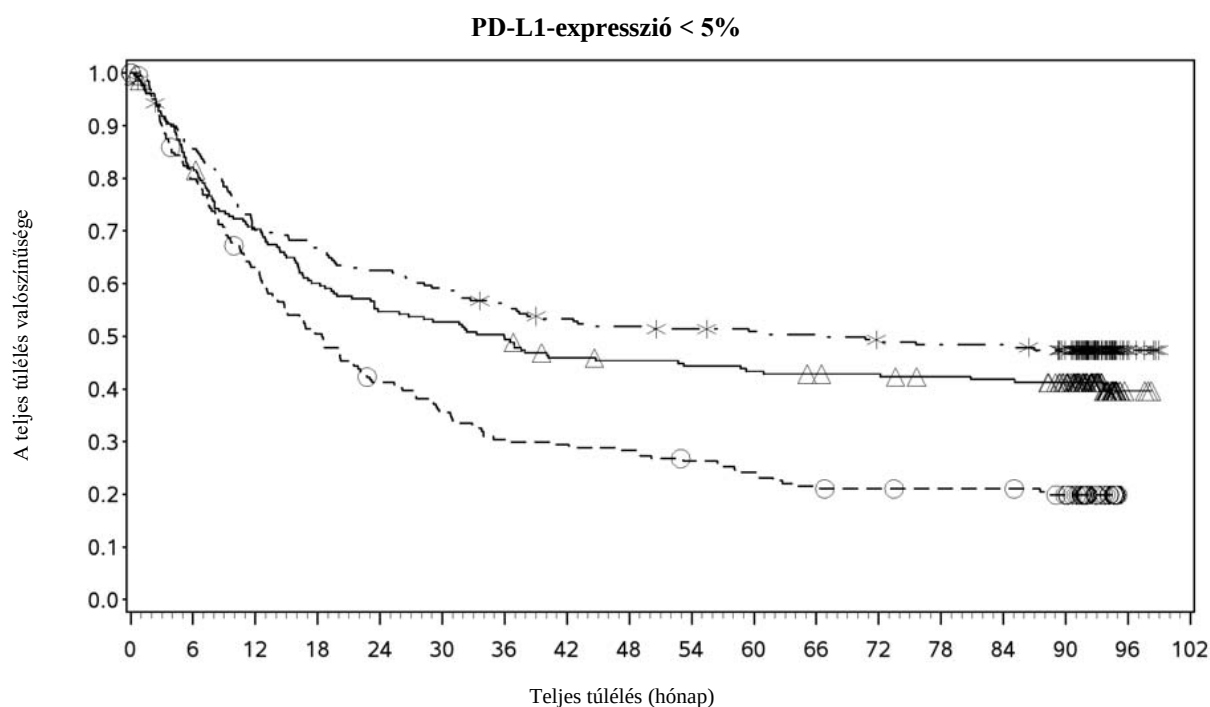
- *--- Nivolumab+ipilimumab (események: 162/314), medián és 95%-os CI: 72,08 (38,18; nem elérhető)
OS-arány és 95%-os CI a 12. hónapban: 73% (68; 78), 24. hónapban: 64% (59; 69),
36. hónapban: 58% (52; 63), 60. hónapban: 52% (46; 57) és a 90. hónapban: 48% (42; 53)
- △— Nivolumab (események: 182/316), medián és 95%-os CI: 36,93 hónap (28,25; 58,71)
OS-arány és 95%-os CI a 12. hónapban: 74% (69; 79), 24. hónapban: 59% (53; 64),
36. hónapban: 52% (46; 57), 60. hónapban: 44% (39; 50) és a 90. hónapban: 42% (36; 47)
- Ipilimumab (események: 235/315), medián és 95%-os CI: 19,94 hónap (16,85; 24,61)
OS-arány és 95%-os CI a 12. hónapban: 67% (61; 72), 24. hónapban: 45% (39; 50),
36. hónapban: 34% (29; 39), 60. hónapban: 26% (22; 31) és a 90. hónapban: 22% (18; 27)

Nivolumab+ipilimumab vs ipilimumab – relatív házár (95%-os CI): 0,53 (0,44; 0,65)

Nivolumab vs ipilimumab – relatív házár (95%-os CI): 0,63 (0,52; 0,77)

Nivolumab+ipilimumab vs nivolumab – relatív házár (95%-os CI): 0,84 (0,68; 1,04)

6. ábra: Teljes túlélés a PD-L1-expresszió szerinti 5%-os határértéknél (CA209067) – legalább 90 hónapos követés



A veszélyeztetett betegek száma

Nivolumab+ipilimumab																
210	178	146	139	130	123	116	109	106	104	102	100	98	96	96	88	6
Nivolumab																
208	169	144	123	112	108	102	92	90	88	86	84	83	80	79	70	3
Ipilimumab																
202	158	124	99	80	69	59	57	55	50	46	41	39	38	38	33	0

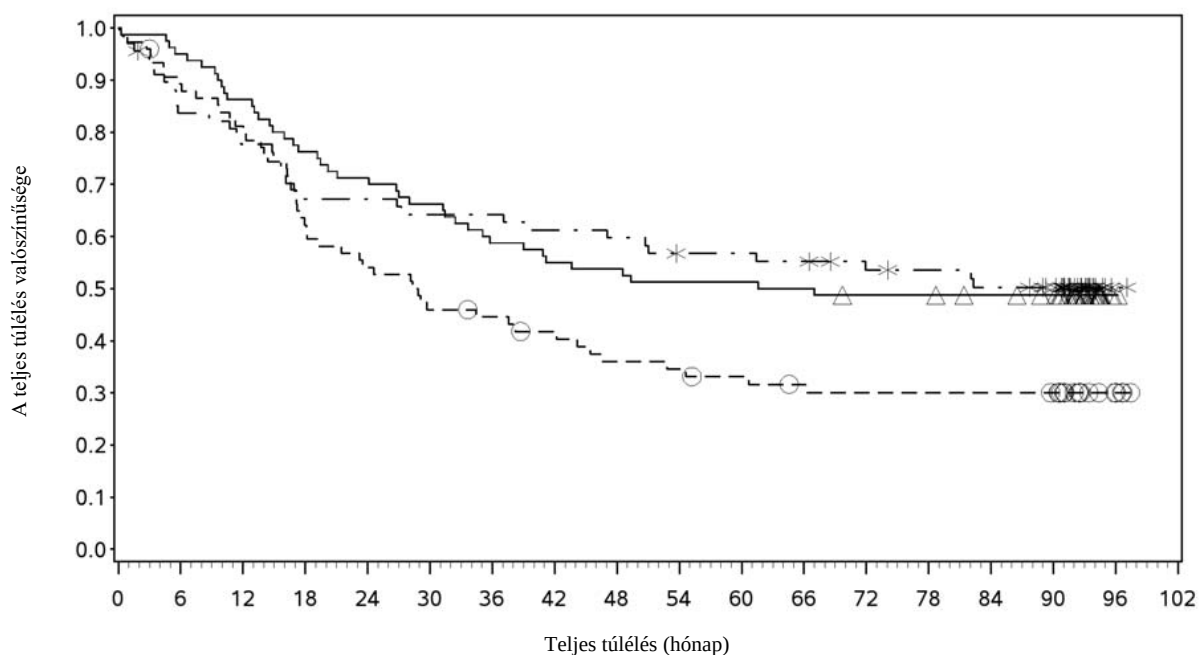
---*--- Nivolumab+ipilimumab (események: 109/210), medián és 95%-os CI: 65,94 (32,72; nem elérhető)
 —△— Nivolumab (események: 121/208), medián és 95%-os CI: 35,94 hónap (23,06; 60,91)
 ---○--- Ipilimumab (események: 157/202), medián és 95%-os CI: 18,40 hónap (13,70; 22,51)

Nivolumab+ipilimumab vs. ipilimumab - relatív házárd (95%-os CI): 0,51 (0,40; 0,66)

Nivolumab vs. ipilimumab - relatív házárd (95%-os CI): 0,62 (0,49; 0,79)

Nivolumab+ipilimumab vs. nivolumab - relatív házárd (95%-os CI): 0,83 (0,64; 1,07)

PD-L1-expresszió ≥ 5



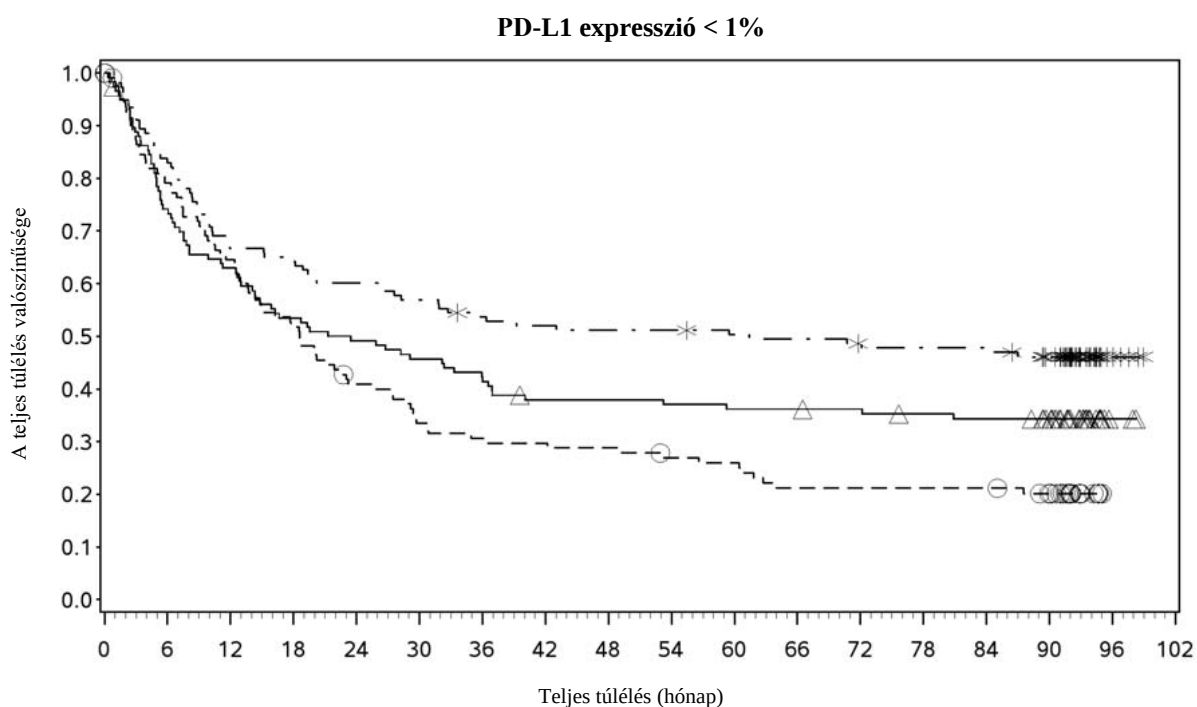
A veszélyeztetett betegek száma

Nivolumab+ipilimumab																	
68	56	52	45	45	43	43	41	40	37	37	36	33	32	30	27	1	-
Nivolumab																	
80	76	69	61	57	53	47	44	43	41	41	40	38	38	36	33	1	-
Ipilimumab																	
75	66	60	46	40	34	32	29	25	24	22	20	19	19	19	18	4	-

---*--- Nivolumab+ipilimumab (események: 33/68), medián és 95%-os CI: nem elérhető (39,06; nem elérhető)
 ---△--- Nivolumab (események: 41/80), medián és 95%-os CI: 64,28 (33,64; nem elérhető)
 ---○--- Ipilimumab (események: 51/75), medián és 95%-os CI: 28,88 hónap (18,10; 44,16)

Nivolumab+ipilimumab vs. ipilimumab - relatív házár (95%-os CI): 0,61 (0,39; 0,94)
 Nivolumab vs. ipilimumab - relatív házár (95%-os CI): 0,61 (0,41; 0,93)
 Nivolumab+ipilimumab vs. nivolumab - relatív házár (95%-os CI): 0,99 (0,63; 1,57)

7. ábra: Teljes túlélés a PD-L1 expresszió szerinti 1%-os határértéknél (CA209067) – legalább 90 hónapos követés

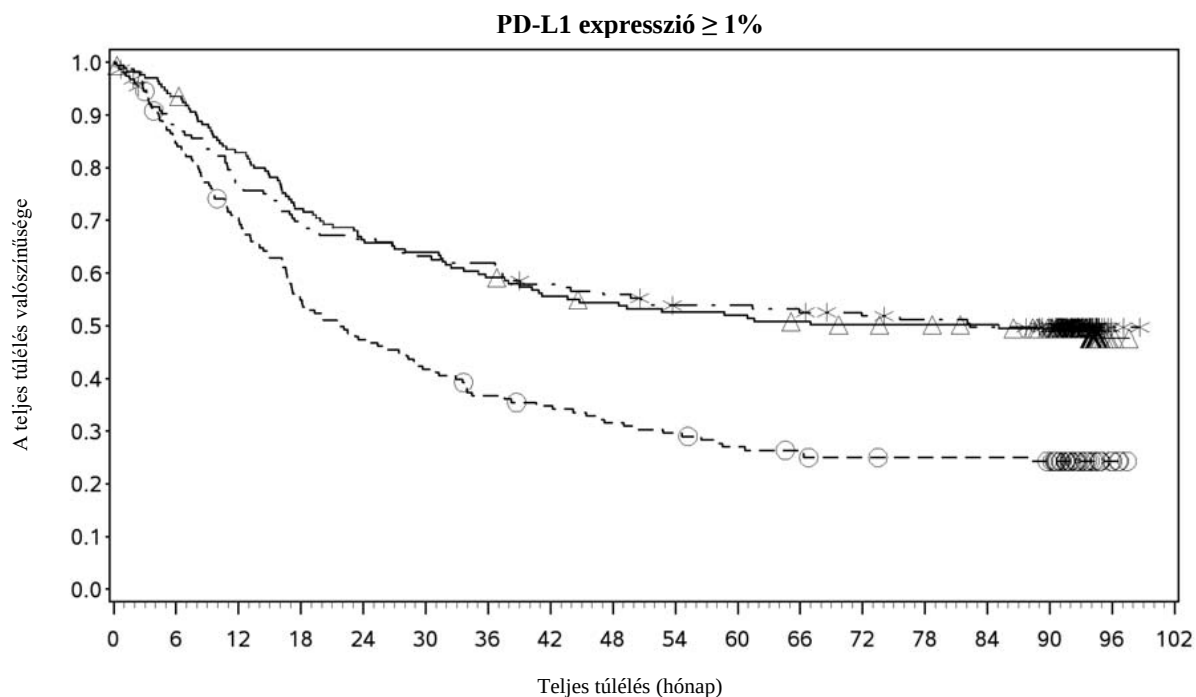


A veszélyeztetett betegek száma

Nivolumab+ipilimumab																	
123	102	82	79	74	70	65	63	62	62	62	60	59	57	56	50	5	-
Nivolumab																	
117	86	73	62	57	53	49	43	43	42	41	41	40	38	37	33	2	-
Ipilimumab																	
113	87	71	57	44	36	33	32	31	28	27	22	22	22	22	18	0	-

---*--- Nivolumab+ipilimumab (események: 66/123), medián és 95%-os CI: 61,44 (26,45; nem elérhető)
 —△— Nivolumab (események: 76/117), medián és 95%-os CI: 23,46 hónap (13,01; 36,53)
 ---○--- Ipilimumab (események: 87/113), medián és 95%-os CI: 18,56 hónap (13,67; 23,20)

Nivolumab+ipilimumab vs. ipilimumab - relatív házárd (95%-os CI): 0,55 (0,40; 0,76)
 Nivolumab vs. ipilimumab - relatív házárd (95%-os CI): 0,77 (0,57; 1,05)
 Nivolumab+ipilimumab vs. nivolumab - relatív házárd (95%-os CI): 0,71 (0,51; 0,99)



A veszélyeztetett betegek száma

Nivolumab+ipilimumab																	
155	132	116	105	101	96	94	87	84	79	79	77	74	72	70	65	2	-
Nivolumab																	
171	159	140	122	112	108	100	93	90	87	86	83	81	80	78	70	2	-
Ipilimumab																	
164	137	113	88	76	67	58	54	49	46	41	39	36	35	35	33	4	-

---*---

Nivolumab+ipilimumab (események: 76/155), medián és 95%-os CI: 82,30 (39,06; nem elérhető)

---△---

Nivolumab (események: 86/171), medián és 95%-os CI: 85,09 hónap (39,00; nem elérhető)

---○---

Ipilimumab (események: 121/164), medián és 95%-os CI: 21,49 hónap (16,85; 29,08)

Nivolumab+ipilimumab vs. ipilimumab - relatív házár (95%-os CI): 0,52 (0,39; 0,70)

Nivolumab vs. ipilimumab - relatív házár (95%-os CI): 0,52 (0,39; 0,69)

Nivolumab+ipilimumab vs. nivolumab - relatív házár (95%-os CI): 1,01 (0,74; 1,37)

Az ORR elemzése esetén a minimális követési idő 90 hónap volt. A válaszokat a 14. táblázat foglalja össze.

14. táblázat: Objektív válasz (CA209067)

	nivolumab + ipilimumab (n = 314)	nivolumab (n = 316)	ipilimumab (n = 315)
Objektív válasz	183 (58%)	142 (45%)	60 (19%)
(95%-os CI)	(52,6; 63,8)	(39,4; 50,6)	(14,9; 23,8)
Esélyhányados (versus ipilimumab)	6,35	3,5	
(95%-os CI)	(4,38; 9,22)	(2,49; 5,16)	
Teljes remisszió (CR)	71 (23%)	59 (19%)	19 (6%)
Részleges remisszió (PR)	112 (36%)	83 (26%)	41 (13%)
Állapotstabilizálódás (SD)	38 (12%)	29 (9%)	69 (22%)
A válaszreakció időtartama			
Medián (tartomány), hónap	nem elérhető (69,1–nem elérhető)	90,8 (45,7–nem elérhető)	19,3 (8,8–47,4)
Legalább 12 hónapos időtartam aránya	68%	73%	44%
Legalább 24 hónapos időtartam aránya	58%	63%	30%
Objektív válaszadási arány (95%-os CI) a tumor PD-L1-expresszió szerint			
< 5%	56% (48,7; 62,5) n = 210	43% (36; 49,8) n = 208	18% (12,8; 23,8) n = 202
≥ 5%	72% (59,9; 82,3) n = 68	59% (47,2; 69,6) n = 80	21% (12,7; 32,3) n = 75
< 1%	54% (44,4; 62,7) n = 123	36% (27,2; 45,3) n = 117	18% (11,2; 26,0) n = 113
≥ 1%	65% (56,4; 72) n = 155	55% (47,2; 62,6) n = 171	20% (13,7; 26,4) n = 164

A progressziómentes túlélésben és a teljes túlélésben jelentős előnyt és nagyobb objektív válaszadási arányt mutattak ki mindkét nivolumabot kapó karon az ipilimumabot önmagában kapókkal összehasonlítva. A 18 hónapos követés során megfigyelt progressziómentes túlélés, valamint a 28 hónapos követéskor észlelt objektív válaszadási arány és a teljes túlélés eredményeit konzisztensen igazolták a betegek al csoportjaiban, beleértve a kiindulási ECOG-teljesítménystátuszt, a BRAF-státuszt, az M stádiumot, az életkort, az anamnézisben szereplő agyi metastasisokat és a kiindulási laktát-dehidrogenáz-szintet. Ez a megfigyelés a legalább 90 hónapos követési idővel kapott OS eredményekben is fennmaradt.

A kombináció alkalmazását mellékhatás miatt abbahagyó 131 betegnél az objektív válaszadási arány a 28 hónapos követés után 71% (93/131) volt, a betegek 20%-a (26/131) ért el teljes remissziót, és a medián OS-t nem érték el.

Mindkét nivolumabot alkalmazó kezelési karon nagyobb objektív válaszadási arányt igazoltak, mint az ipilimumab esetén, függetlenül a PD-L1-expressziós szinttől. 90 hónapos követés után az objektív válaszadási arányok a daganatok összes PD-L1-expressziós szintjén magasabbak voltak az ipilimumab és a nivolumab kombinációjának alkalmazásakor, mint a monoterápiában alkalmazott nivolumab esetén (14. táblázat), a teljes remisszióknak megfelelő legjobb összesített válasz jobb túlélési aránnyal függött össze.

90 hónapos követés után a tumor ≥ 5% PD-L1-expressziós szintet mutató betegeknél a terápiás válasz medián időtartama 78,19 hónap volt a kombinációt kapó karon (tartomány: 18,07–nem elérhető), 77,21 hónap volt a monoterápiában alkalmazott nivolumabot kapó karon (tartomány: 26,25–nem

elérhető), és 31,28 hónap volt az ipilimumabot kapó karon (tartomány: 6,08–nem elérhető). A tumor < 5% PD-L1-expressziós szintjén a terápiás válasz medián időtartamát nem érték el (tartomány: 61,93–nem elérhető) a kombinációt kapó karon, 90,84 hónap volt a nivolumab monoterápiás karon (tartomány: 50,43–nem elérhető), és 19,25 hónap (tartomány: 5,32–47,44) volt az ipilimumab monoterápiás karon.

A PD-L1-expresszió szintjének egyértelmű határértékét nem lehet megbízhatóan megállapítani a tumorválaszra, a progressziómentes túlélésre és a teljes túlélésre vonatkozó releváns végpontok szempontjából. A feltáró, többváltozós elemzések eredményei egyéb beteg- és tumorjellemzőket azonosítottak (ECOG-teljesítménystátusz, M stádium, kiindulási LDH, BRAF mutációs státusz, PD-L1 státusz és nem), amelyek hozzájárulhatnak a túlélési kimenetelhez.

Hatásosság BRAF-státusz szerint:

Az ipilimumabbal kombinált nivolumabot kapó kezelési karba randomizált BRAF V600-mutáció-pozitív és BRAF vad típusú betegeknek a progressziómentes túlélés mediánja 90 hónapos követés után sorrendben 16,76 hónap (95%-os CI: 8,28; 32,0), illetve 11,7 hónap (95%-os CI: 7,0; 19,32) volt, míg a nivolumab-monoterápiával kezelt karon a medián PFS 5,6 hónap (95%-os CI: 2,79; 9,46), illetve 8,18 hónap (95%-os CI: 5,13; 19,55) volt. Az ipilimumabot monoterápiában kapó kezelési karba randomizált BRAF V600-mutáció-pozitív és BRAF vad típusú betegeknek a PFS mediánja sorrendben 3,09 hónap (95%-os CI: 2,79; 5,19), illetve 2,83 hónap (95%-os CI: 2,76; 3,06) volt.

Az ipilimumabbal kombinált nivolumabra randomizált BRAF V600-mutáció-pozitív és BRAF vad típusú betegeknek 90 hónapos követés után az objektív válaszadási arány sorrendben 67,0% (95%-os CI: 57,0; 75,9; n = 103) és 54,0% (95%-os CI: 47,1; 60,9; n = 211) volt, míg a nivolumabot monoterápiában kapó karon az objektív válaszadási arány sorrendben 37,87% (95%-os CI: 28,2; 48,1; n = 98) és 48,2% (95%-os CI: 41,4; 55,0; n = 218) volt. Az ipilimumabot monoterápiában kapó kezelési karba randomizált BRAF V600-mutáció-pozitív és BRAF vad típusú betegeknek az objektív válaszadási arány 23,0% (95%-os CI: 15,2; 32,5 n = 100) és 17,2% (95%-os CI: 12,4; 22,9 n = 215) volt.

90 hónapos követési idő után a medián teljes túlélést a BRAF V600-mutáció-pozitív betegeknek a kombinációs karon nem érték el, és 45,5 hónap volt a nivolumab monoterápiás karon. A medián teljes túlélés a BRAF V600-mutáció-pozitív betegeknek az ipilimumab monoterápiás karon 24,6 hónap volt. A BRAF vad típusú betegeknek a medián teljes túlélés 39,06 hónap volt a kombinációs karon, 34,37 hónap a nivolumab monoterápiás karon és 18,5 hónap az ipilimumab monoterápiás karon. A teljes túlélésre vonatkozó relatív hazard az ipilimumabbal kombinált nivolumab és a nivolumab-monoterápia összehasonlításában 0,66 (95%-os CI: 0,44; 0,98) volt a BRAF V600-mutáció-pozitív betegeknek és 0,95 (95%-os CI: 0,74; 1,22) volt a BRAF vad típusú betegeknek.

Az ipilimumabbal kombinált nivolumab és az ipilimumab randomizált, II. fázisú vizsgálata (CA209069)

A CA209069 randomizált, II. fázisú, kettős vak vizsgálatban az ipilimumab és nivolumab kombinációját, valamint az önmagában alkalmazott ipilimumabot hasonlították össze 142, előrehaladott (nem reszekábilis vagy metasztatikus) melanomában szenvedő betegnek, a CA209067 vizsgálathoz hasonló bevásztási feltételek, és a BRAF vad típusú melanomában szenvedő betegeken (a betegek 77%-a) végzett elsődleges elemzés figyelembevételével. A vizsgáló értékelése szerinti objektív válaszadási arány 61% (95%-os CI: 48,9; 72,4) volt a kombinációt kapó karon (n = 72) szemben az ipilimumab karon (n = 37) tapasztalt 11%-kal (95%-os CI: 3,0; 25,4). A 2 és 3 éves becsült teljes túlélési ráta a kombinációt kapó karon (n = 73) sorrendben 68% (95%-os CI: 56; 78) és 61% (95%-os CI: 49; 71) volt, és az ipilimumab-karon (n = 37) sorrendben 53% (95%-os CI: 36; 68) és 44% (95%-os CI: 28; 60) volt.

Melanoma adjuváns kezelése

Nivolumab vs. placebo randomizált III. fázisú vizsgálat (CA20976K)

A teljes melanomareszekción átesett betegek kezelésére monoterápiában adott 480 mg nivolumab biztonságosságát és hatásosságát egy III. fázisú, randomizált, kettős vak vizsgálatban (CA20976K) értékelték. A vizsgálatban olyan 0-ás vagy 1-es ECOG-teljesítménystátuszú betegek vettek részt, akik szövettani vizsgálattal igazolt, az American Joint Committee on Cancer (AJCC) fokozati rendszerének 8. kiadása alapján IIB vagy IIC stádiumú melanomáját műtéti úton teljesen reszekálták. Beválasztási feltétel volt a primer melanoma teljes reszekciója negatív szélekkel és a randomizáció előtt 12 héten belül végzett, negatív eredményű sentinel nyirokcsomó-biopszia. A betegeket a tumor PD-L1-státuszától függetlenül vonták be. A vizsgálatból kizárták azokat a betegeket, akik ocularis/uvealis vagy nyálkahártya-melanomában szenvedtek, akiknek aktív autoimmun-betegségük volt, kortikoszteroiddal (napi ≥ 10 mg prednizon vagy azzal egyenértékű gyógyszer) vagy más immunszuppresszív gyógyszerrel való szisztémás kezelést igénylő bármilyen betegségük volt, illetve akik korábban melanoma-terápiában részesültek, kivéve a műtéti eljárást.

Összesen 790 beteget randomizáltak (2:1 arányban), akik vagy 480 mg, intravénásan 30 perc alatt beadott nivolumabot kaptak minden 4. héten ($n = 526$) vagy placebót ($n = 264$), legfeljebb 1 éven keresztül vagy a betegség kiújulásáig, illetve elfogadhatatlan toxicitás jelentkezéséig. A randomizációt az AJCC fokozati rendszer 8. kiadásának T-kategóriája (T3b vs. T4a vs. T4b) alapján stratifikálták. A tumor értékelését az 1–3. évben 26 hetente és a 3–5. évben 52 hetente végezték. Az elsődleges hatásossági végpont a kiújulásmentes túlélés (recurrence-free survival, RFS) volt. A vizsgálóorvos által értékelt RFS-t úgy definiálták, mint a randomizáció és az első kiújulás (lokális, regionális vagy távoli metastasis), új primer melanoma jelentkezése vagy a bármilyen okból bekövetkező halálozás között eltelt idő, bármelyik is következik be előbb. A másodlagos végpontok között volt a teljes túlélés (overall survival, OS) és a távoli metasztázismentes túlélés (distant metastasis-free survival, DMFS).

A kiindulási betegjellemzők általában kiegyensúlyozottak voltak a két csoport között. A medián életkor 62 év volt (tartomány: 19–92), a betegek 61%-a férfi és 98%-a fehérbőrű volt. A kiindulási ECOG teljesítménystátusz-pontszám 0 (94%) vagy 1 (6%) volt. Hatvan százaléknál volt IIB stádiumú és 40%-nál IIC stádiumú betegség.

Az elsődleges, előre meghatározott, időközi elemzéskor (legalább 7,8 hónapos utánkövetés) az RFS statisztikailag szignifikáns javulását igazolták a nivolumab-kezelés esetén a placebóval összehasonlítva (relatív hazard = 0,42; 95%-os CI: 0,30; 0,59; $p < 0,0001$). Az RFS egy aktualizált leíró elemzéskor (minimum 15,6 hónapos utánkövetési idő) a nivolumab-kezelés mellett továbbra is javult az RFS (relatív hazard = 0,53; 95%-os CI: 0,40; 0,71). Az OS még nem volt értékelhető. Az RFS egy aktualizált leíró elemzéskor (minimum 26,9 hónapos utánkövetési idő) a nivolumab-kezelés mellett továbbra is javult az RFS (relatív hazard = 0,62; 95%-os CI: 0,47–0,80). A medián utánkövetési idő a nivolumab-kar esetében 34,25 hónap, a placebo-kar esetében pedig 33,92 hónap volt. A kimenetek összhangban voltak a hivatalos időközi elemzéssel. A 15,6 hónapos minimális utánkövetési idő után végzett elemzések eredményeit a 15. táblázat és a 8. ábra szemlélteti.

15. táblázat: Hatásossági eredmények (CA20976K)

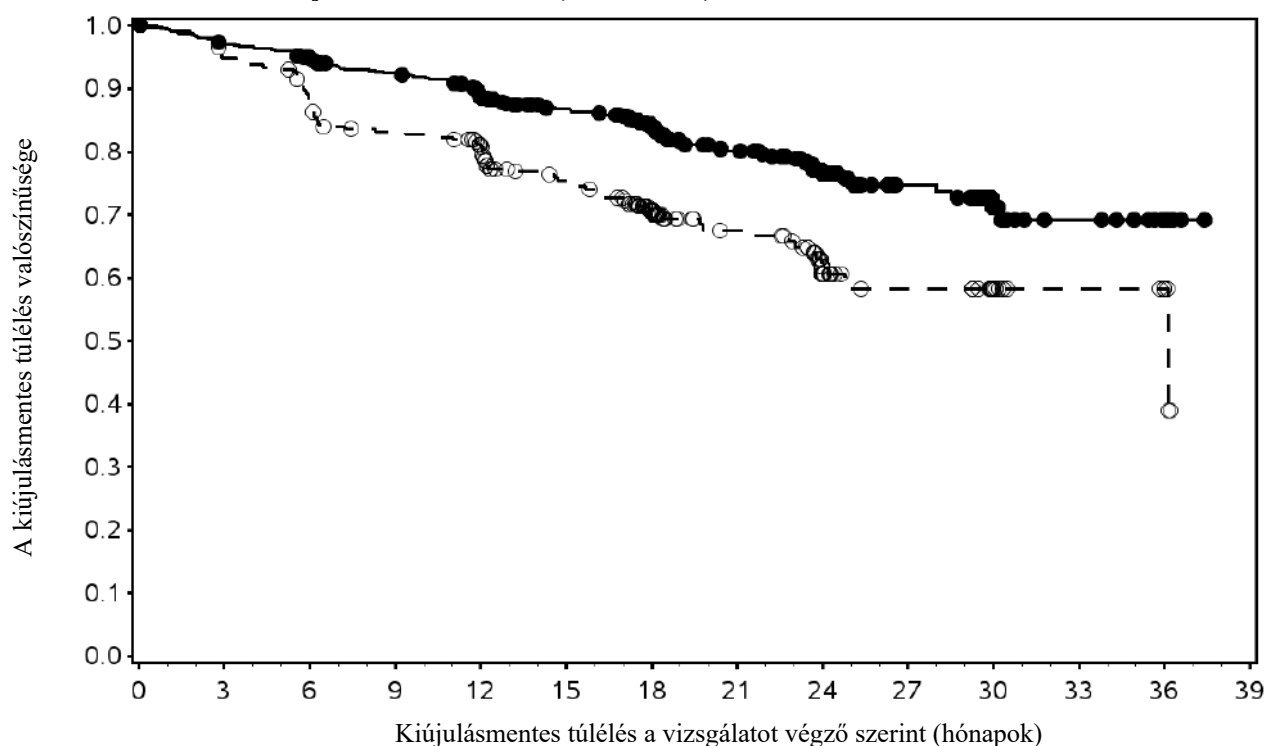
	nivolumab (n = 526)	placebo (n = 264)
Kiújulásmentes túlélés – legalább 15,6 hónapos követés esetén		
Kiújulásmentes túlélés		
Események	102 (19,4%)	84 (31,8%)
Relatív kockázat ^a		0,53
95%-os CI		(0,40; 0,71)
Medián (95%-os CI), hónap	Nem került eléérésre	36,14 (24,77; nem került eléérésre)
Arány (95%-os CI) a	88,8 (85,6; 91,2)	81,1 (75,7; 85,4)
12. hónapban ^b		
Arány (95%-os CI) a	83,9 (80,3; 86,9)	70,7 (64,5; 76,1)
18. hónapban ^b		

^a Stratifikált Cox-féle arányos kockázatok modell alapján.

^b Kaplan–Meier-becslések alapján.

Az RFS-re vonatkozó előny mértéke az al csoportok (beleértve a betegségstádiumokat, T-kategóriákat és a kort) között konzisztens volt.

8. ábra: Kiújulásmentes túlélés (CA20976K)



A kockázatnak kitett betegek száma

Nivolumab	526	492	474	456	422	386	291	210	122	74	40	22	13	0
Placebo	264	244	224	208	193	165	120	77	44	25	12	7	4	0

—●— Nivolumab (események: 102/526), medián és 95%-os CI: Nem került eléérésre
 ---○--- Placebo (események: 84/264), medián és 95%-os CI: 36,14 (24,77; nem került eléérésre)
 Nivolumab vs. Placebo – HR (95%-os CI): 0,53 (0,40; 0,71)

A 2023. február 21-i adatbázis alapján; minimális utánkövetési idő 15,6 hónap

A PD-L1-tumorexpresszió adatai 302/790 (38,2%) randomizált beteg esetében álltak rendelkezésre (36,3% a nivolumab-karon és 42,0% a placebo karon), mivel a PD-L1-expresszió nem volt stratifikációs faktor a randomizálás során. A kiújulásmentes túlélés (RFS) PD-L1-expresszió alapján végzett feltáró elemzése az alábbi relatív kockázat- (HR) értékeket eredményezte a placebohoz

viszonyított nivolumab-terápiára vonatkozóan: 0,43 (95%-os CI: 0,22; 0,84) azoknál a betegeknek (N = 167), akiknél a PD-L1-expresszió $\geq 1\%$ volt; 0,82 (95%-os CI: 0,44; 1,54) azoknál a betegeknek (N = 135), akiknél a PD-L1-expresszió $< 1\%$ volt; és 0,50 (95%-os CI: 0,34; 0,73) azoknál a betegeknek (N = 488), akiknél a PD-L1-expresszió bizonytalan volt/nem jelentették/nem volt értékelhető.

A nivolumab és 10 mg/ttkg ipilimumab III. fázisú, randomizált összehasonlító vizsgálata (CA209238)

A teljesen reszekált melanómában szenvedő betegek kezelésére monoterápiában adott 3 mg/ttkg nivolumab biztonságosságát és hatásosságát egy III. fázisú, randomizált, kettős vak vizsgálatban (CA209238) értékelték. A vizsgálatban műtéti úton teljesen reszekált, szövettani vizsgálattal igazolt, az American Joint Committee on Cancer (AJCC) fokozati rendszerének 7. kiadása alapján IIIB/C. vagy IV. stádiumú melanómában szenvedő és 0-ás vagy 1-es ECOG-teljesítményszűzű felnőttek vettek részt. Az AJCC 8. kiadása szerint ez azoknak a betegeknek felel meg, akiknél nyirokcsomó érintettség vagy metastasisok vannak. A betegeket tumoruk PD-L1 státuszától függetlenül vonták be. Azokat a betegeket, akiknek korábban autoimmun betegségük, illetve szisztémás kortikoszteroidokkal (naponta ≥ 10 mg vagy azzal egyenértékű prednizon) vagy más immunszuppresszív szerekekkel való kezelésre szoruló betegségük volt, valamint azokat a betegeket, akik előzőleg melanoma kezelésben részesültek (azok kivételével, akik műtéten estek át, a központi idegrendszeri léziók idegsebészeti reszekcióját követően adjuváns sugárterápiában részesültek és a korábbi adjuváns interferon-kezelést a randomizálást megelőzően legalább 6 hónappal befejezték), illetve anti-PD-1, anti-PD-L1, anti-PD-L2, anti-CD137 vagy anti CTLA-4 antitest-terápiát kaptak (beleértve az ipilimumabot és más, a T-sejt kostimulációs és ellenőrzőpont útvonalakat célzó antitestet vagy készítményt), kizárták a vizsgálatból.

Összesen 906 beteget randomizáltak, akik vagy 3 mg/ttkg nivolumabot kaptak minden 2. héten (n = 453), vagy 10 mg/ttkg ipilimumabot (n = 453), minden 3. héten az első 4 dózis alkalmával, majd a 24. héttől kezdődően minden 12. héten, legfeljebb 1 éven át. A randomizációt a tumor PD-L1 expressziós státusza ($\geq 5\%$ versus $< 5\%$ /nem meghatározható) és a betegség AJCC fokozati rendszer szerinti stádiuma alapján stratifikálták. A tumor értékelését az első 2 évben 12 hetente, majd azt követően 6 havonta végezték. Az elsődleges végpont a kiújulásmentes túlélés (recurrence-free survival, RFS) volt. A vizsgálóorvos által értékelt RFS-t úgy definiálták, mint a randomizálás és az első kiújulás (lokális, regionális vagy távoli metastasis), új elsődleges melanoma jelentkezése vagy a bármilyen okból bekövetkező halálozás között eltelt idő, bármelyik is következik be előbb.

A kiindulási jellemzők általában kiegyensúlyozottak voltak a két csoport között. A medián életkor 55 év volt (tartomány: 18–86), 58%-uk férfi és 95%-uk fehérbőrű volt. A kiindulási ECOG teljesítmény-státusz pontszám 0 (90%) vagy 1 (10%) volt. A betegek többségénél a betegség az AJCC szerinti III. (81%) vagy IV. (19%) stádiumú volt. A betegek 48%-ának makroszkópos nyirokcsomó-elváltozásai voltak, 32%-ánál pedig a daganat kifekélyesedett. A betegek 42%-a BRAF V600 mutáció pozitív volt, 45%-a BRAF vad típusú melanómában szenvedett, és 13%-uknál a BRAF-státusz ismeretlen volt. A tumor PD-L1-expressziója $\geq 5\%$ a betegek 34%-ánál és 62%-uknál $< 5\%$ volt a klinikai vizsgálati assay alapján. A mérhető tumor PD-L1-expresszióval rendelkező betegek esetén a betegek eloszlása kiegyensúlyozott volt a kezelési csoportok között. A tumor PD-L1-expresszióját PD-L1 IHC 28-8 pharmDx vizsgálattal határozták meg.

Az elsődleges, előre meghatározott, időközi elemzőskor (legalább 18 hónapos követés) az RFS statisztikailag szignifikáns javulását igazolták a nivolumab esetén az ipilimumabbal összehasonlítva (relatív házár = 0,65; 97,56%-os CI: 0,51; 0,83; stratifikált logrank $p < 0,0001$). Az RFS egy aktualizált leíró elemzésekor, ahol minimum 24 hónapos volt az utánkövetési idő, az RFS javulását igazolták (relatív házár = 0,66; 95%-os CI: 0,54; 0,81; $p < 0,0001$) és az OS még nem volt értékelhető. A minimum 36 hónapos utánkövetési idő (RFS előre meghatározott végleges elemzése) és a minimum 48 hónapos utánkövetési idő (OS előre meghatározott végleges elemzése) esetén kapott hatásossági eredményeket a 16. táblázat és a 9. és a 10. ábra mutatja be (minden randomizált populációra vonatkozóan).

16. táblázat: Hatásossági eredmények (CA209238)

	nivolumab (n = 453)	ipilimumab 10 mg/ttkg (n = 453)
Végleges előre meghatározott elemzés		
Kiújulásmentes túlélés – legalább 36 hónapos követés esetén		
Események	188 (41,5%)	239 (52,8%)
Relatív hazard ^a		0,68
95%-os CI		(0,56; 0,82)
p-érték		p < 0,0001
Medián (95%-os CI) hónapok	Nem került elérésre (38,67; nem került elérésre)	24,87 (16,62; 35,12)
Kiújulásmentes túlélés – legalább 48 hónapos követés esetén		
Események	212 (46,8%)	253 (55,8%)
Relatív hazard ^a		0,71
95%-os CI		(0,60; 0,86)
Medián (95%-os CI) hónapok	52,37 (42,51; nem került elérésre)	24,08 (16,56; 35,09)
Arány (95%-os CI) a 12. hónapban	70,4 (65,9; 74,4)	60,0 (55,2; 64,5)
Arány (95%-os CI) a 18. hónapban	65,8 (61,2; 70,0)	53,0 (48,1; 57,6)
Arány (95%-os CI) a 24. hónapban	62,6 (57,9; 67,0)	50,2 (45,3; 54,8)
Arány (95%-os CI) a 36. hónapban	57,6 (52,8; 62,1)	44,4 (39,6; 49,1)
Arány (95%-os CI) a 48. hónapban	51,7 (46,8; 56,3)	41,2 (36,4; 45,9)
Végleges előre meghatározott elemzés		
Teljes túlélés (OS) – legalább 48 hónapos követés		
Események	100 (22,1%)	111 (24,5%)
Relatív hazard ^a		0,87
95,03%-os CI		(0,66; 1,14)
p-érték		0,3148
Medián (95%-os CI) hónapok	Nem került elérésre	Nem került elérésre
Arány (95%-os CI) a 12. hónapban	96,2 (93,9; 97,6)	95,3 (92,8; 96,9)
Arány (95%-os CI) a 18. hónapban	91,9 (88,9; 94,1)	91,8 (88,8; 94,0)
Arány (95%-os CI) a 24. hónapban	88,0 (84,6; 90,7)	87,8 (84,4; 90,6)
Arány (95%-os CI) a 36. hónapban	81,7 (77,8; 85,1)	81,6 (77,6; 85,0)
Arány (95%-os CI) a 48. hónapban	77,9 (73,7; 81,5)	76,6 (72,2; 80,3)

^a Stratifikált arányossági hazard modellből származik.

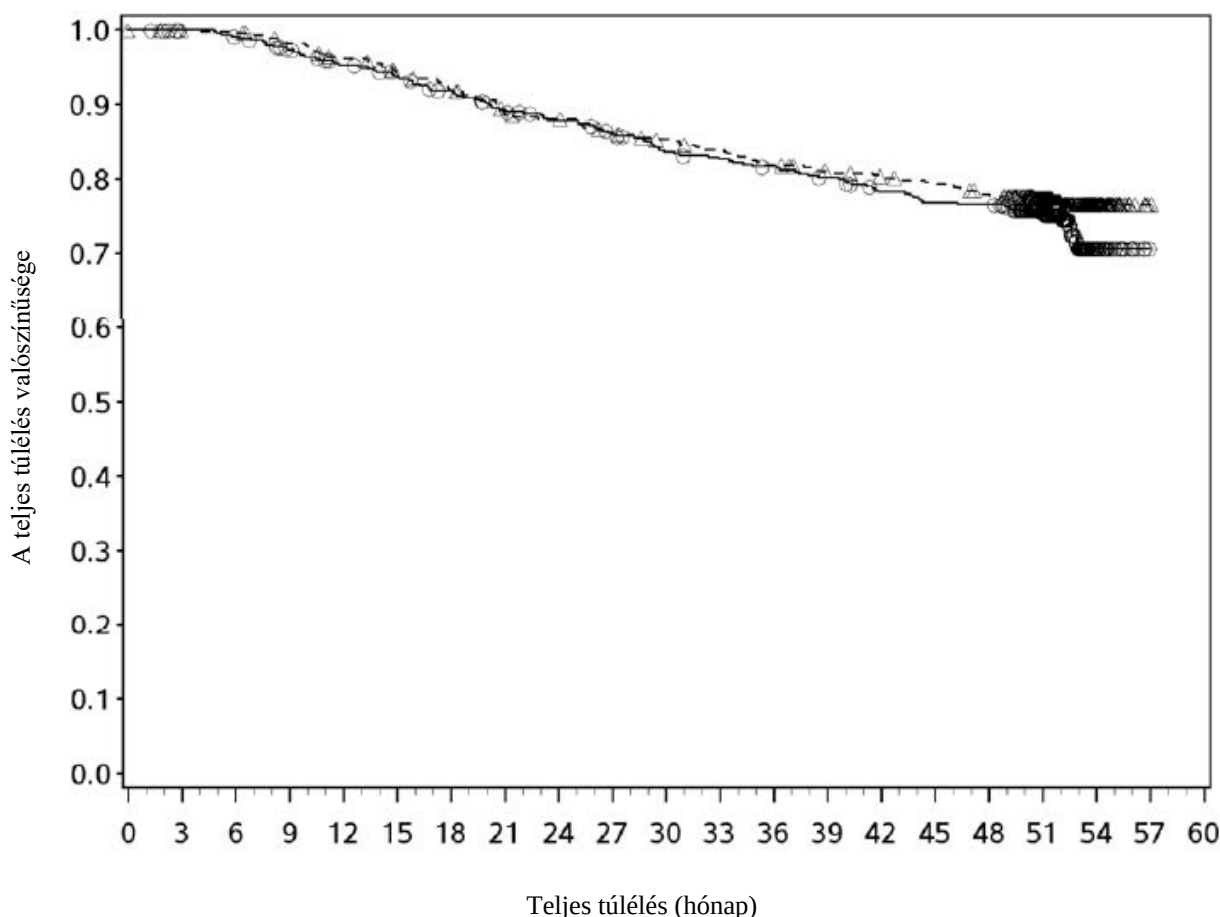
Harminchat hónapos minimális utánkövetési idővel, a vizsgálat az RFS statisztikailag szignifikáns javulását igazolta a nivolumab-karba randomizált betegek esetén, a 10 mg/ttkg ipilimumabot kapó karral összehasonlítva. Az RFS-re vonatkozó előny minden alcsoportban következetesen kimutatható volt, a tumor PD-L1-expressziója, a BRAF-státusz és a betegség stádiuma szerinti csoportokban egyaránt. Negyvennyolc hónapos minimális utánkövetési idővel, a vizsgálat tovább igazolta az RFS

9. ábra: Kiújulásmentes túlélés (CA209238)



---△--- Nivolumab —○— Ipilimumab

10. ábra: Teljes túlélés (CA209238)



A veszélyeztetett betegek száma

Nivolumab																				
453	450	447	438	427	416	405	388	383	373	366	359	350	341	337	332	324	237	45	1	0
Ipilimumab																				
453	447	442	430	416	407	395	382	373	363	350	345	340	333	322	316	315	218	40	0	0

---△--- Nivolumab —○— Ipilimumab

Negyvennyolc hónapos minimális utánkövetési idővel a medián OS-t egyik csoportban sem érték el (relatív hazard = 0,87; 95,03%-os CI: 0,66; 1,14; p-érték: 0,3148); ezt a 10. ábra mutatja be. A teljes túlélésre vonatkozó adatokra zavaró hatással vannak a későbbi, hatásos rákellenes kezelések hatásai. A nivolumab-karon a betegek 33%-a, az ipilimumab-karon pedig 42%-a kapott későbbi szisztémás kezelést. Későbbi immunterápiát (beleértve az anti-PD1-terápiát, az anti-CTLA-4 kezelést, vagy egyéb immunterápiát is) a betegek 23%-a kapott a nivolumab-karon és 34%-a az ipilimumab-karon.

A nivolumab esetén az életminőség a kezelés során stabil és a kiindulási értékhez közeli maradt, amelyet olyan, érvényes és megbízható skálákkal értékelték, mint például a *European Organisation for Research and Treatment of Cancer* (EORTC) QLQ-C30 és az EQ-5D hasznossági index és a vizuális analóg skála (VAS).

Nem kissejtes tüdőcarcinoma

Az NSCLC neoadjuváns kezelése

A platinaalapú kemoterápiával kombinált nivolumab és a platinaalapú kemoterápia randomizált, nyílt, III. fázisú összehasonlító vizsgálata (CA209816)

A platinaalapú kemoterápiával kombinált, 3 ciklusban alkalmazott nivolumab biztonságosságát és hatásosságát egy III. fázisú, randomizált, nyílt vizsgálatban (CA209816) értékelték. A vizsgálatba olyan betegeket vontak be, akiknek ECOG-teljesítménystátusza 0 vagy 1, betegségük mérhető volt (a

RECIST 1.1. verziója szerint), és akiknek tumora reszekálható, szövettanilag igazolt IB (≥ 4 cm), II. vagy IIIA stádiumú NSCLC volt (az AJCC/Union for International Cancer Control (UICC) 7. kiadása szerinti stádiumbeosztási kritériumai alapján).

Az alábbi kiválasztási kritériumok határozzák meg azokat a terápiás indikációba tartozó betegeket, akiknél a betegség kiújulási kockázata magas, és akik az AJCC/UICC 7. kiadásának stádiumbeosztási kritériumai szerint II – IIIA stádiumú betegségben szenvedő betegpopulációhoz tartoznak: bármely beteg, akinek a daganata ≥ 5 cm méretű; bármely N1 vagy N2 státuszú betegségben szenvedő beteg (függetlenül az elsődleges daganat méretétől); olyan betegek, akiknél több daganatos góc található ugyanabban a lebenyben vagy különböző azonos oldali lebenyekben; olyan betegek, akiknél a daganat a mellkasi struktúrákat invazívan érinti (közvetlenül a pleura viscerális részét, a pleura parietális részét, a mellkasfalat, a rekeszizmot, a nervus phrenicust, a pleura mediastinalis részét, a parietális pericardiumot, a mediastinumot, a szívet, a nagyereket, a tracheát, a nervus laryngeus recurrens, a nyelőcsövet, a csigolyatestet, a carinát); vagy a főhörgőt érintő daganatok vannak jelen; vagy olyan daganatok, amelyek a hilus régióra kiterjedő vagy az egész tüdőt érintő atelectasiával vagy obstruktív tüdőgyulladással járnak.

A vizsgálat nem terjedt ki azokra az N2 státuszú betegekre, akiknél a daganat a mediastinumot, a szívet, a nagyereket, a légcsövet, a nervus laryngeus rekurrens ágát, a nyelőcsövet, a csigolyatestet, a carinát is érintette, vagy akiknél különálló daganatos csomó(k) fordult(ak) elő egy másik, azonos oldali lebenyben.

A vizsgálatból kizárták azokat a betegeket, akiknél nem operálható vagy metasztatikus NSCLC, ismert EGFR-mutáció vagy ALK-transzlokáció (az EGFR-mutáció vagy ALK-transzlokáció vizsgálata nem volt kötelező a vizsgálatba való belépés során), 2. vagy magasabb fokú perifériás neuropátia, aktív autoimmun betegség vagy szisztémás immunszuppressziót igénylő betegség volt. A randomizálást a daganat PD-L1-expressziós szintje ($\geq 1\%$ vs. $< 1\%$ vagy nem számszerűsíthető), a betegség stádiuma (IB/II vs. IIIA) és a nem (férfi vs. nő) alapján rétegezték. A betegek bevonásánál a tumor PD-L1 státuszát nem vették figyelembe. A daganat PD-L1-expresszióját PD-L1 immunhisztokémiai (IHC) 28-8 pharmDx vizsgálattal határozták meg.

Összesen 358 beteget randomizáltak, akiket platinaalapú kemoterápiával kombinált nivolumabbal ($n = 179$) vagy platinaalapú kemoterápiával ($n = 179$) kezeltek. A kemoterápiával kombinált nivolumabbal kezelt betegek minden 3. héten 360 mg nivolumabot kaptak intravénásan 30 perc alatt, legfeljebb 3 cikluson keresztül, platinaalapú kemoterápiával kombinálva. A kemoterápiában részesülő betegek legfeljebb 3 cikluson keresztül minden 3. héten platinaalapú kemoterápiát kaptak. A platinaalapú kemoterápia a vizsgáló által választott paklitaxel 175 mg/m^2 vagy 200 mg/m^2 és karboplatin AUC 5 vagy AUC 6 (bármilyen szövettani típus); pemetrexed 500 mg/m^2 és ciszplatin 75 mg/m^2 (nem laphámsejtes szövettan); vagy gemcitabin 1000 mg/m^2 vagy 1250 mg/m^2 és ciszplatin 75 mg/m^2 (laphámsejtes szövettan) volt. A kemoterápiás csoportban két további kezelési lehetőség volt: vinorelbin 25 mg/m^2 vagy 30 mg/m^2 és ciszplatin 75 mg/m^2 ; vagy docetaxel 60 mg/m^2 vagy 75 mg/m^2 és ciszplatin 75 mg/m^2 (bármilyen szövettan).

A daganatértékeléseket a kiinduláskor, a műtétet követő 14 napon belül, a műtétet követő első 2 évben 12 hetente, majd 3 éven át 6 havonta, majd 5 éven át évente végezték a betegség kiújulásáig vagy progressziójáig. Az elsődleges hatásossági mérőszámok az eseménymentes túlélés (event-free survival, EFS) volt a BICR értékelése alapján, valamint a patológiai teljes válaszarány (pathological complete response rate, pCR) a vak-független patológiai felülvizsgálat (blinded-independent pathology review, BIPR) alapján. A teljes túlélés (overall survival, OS) kulcsfontosságú másodlagos hatásossági eredménymutató, és a feltáró végpontok közé tartozott a műtét megvalósíthatósága.

A kiindulási jellemzők az ITT-populációban általában kiegyensúlyozottak voltak a kezelési csoportok között. Az átlagéletkor 65 év volt (tartomány: 34-84) a betegek 51%-a ≥ 65 éves és 7%-a ≥ 75 éves volt; a betegek 50%-a ázsiai, 47%-a fehér és 71%-a férfi. A kiindulási ECOG-teljesítményszám 0 (67%) vagy 1 (33%) volt; a betegek 50%-ánál a PD-L1 $\geq 1\%$ volt, 43%-uknál pedig a PD-L1 $< 1\%$ volt; 5%-uknál IB stádiumú, 17%-uknál IIA stádiumú, 13%-uknál IIB stádiumú, 64%-uknál pedig IIIA stádiumú volt a betegség; a daganat szövettani típusa 51%-uknál laphámsejtes, 49%-uknál pedig

nem laphámsejtes volt; és 89%-uk korábbi/aktív dohányos volt. A kemoterápiával kombinált nivolumabbal kezelt betegek 83%-a, illetve a kemoterápiával kezelt betegek 75%-a esetében végeztek definitív műtétet. A kemoterápiával kombinált nivolumabbal kezelt betegeknek 14,8%-a, a kemoterápiával kezelt betegeknek pedig 25%-a részesült adjuváns szisztémás kezelésben.

Az összes randomizált beteg adatainak felhasználásával végzett végső pCR-elemzés és az előre meghatározott időközi EFS-elemzés (minimális utánkövetési idő 21 hónap) során a pCR és az EFS tekintetében statisztikailag szignifikáns javulást igazoltak a kemoterápiával kombinált nivolumab-kezelésre randomizált betegek esetében az önmagában alkalmazott kemoterápiához képest. A pCR-válasz aránya 24% volt a kemoterápiával kombinált nivolumabbal kezelt betegek esetében és 2,2% a kemoterápiával kezelt betegek esetében (a pCR különbsége 21,6, 99% CI: 13,0; 30,3; a pCR esélyhányadosa 13,9, 99% CI: 3,49; 55,75; rétegzett p-érték < 0,0001). Az EFS mediánja 31,6 hónap volt a kemoterápiával kombinált nivolumabbal kezelt betegek esetében és 20,8 hónap a kemoterápiával kezelt betegek esetében (HR = 0,63, 97,38% CI: 0,43; 0,91; rétegzett logrank p-érték 0,0052). Az előre meghatározott, időközi elemzéskor az OS HR-értéke (minimum 21 hónapos utánkövetési idő) 0,57 (99,67%-os CI: 0,30; 1,07) volt a kemoterápiával kombinációban alkalmazott nivolumab esetében a kemoterápiával szemben.

A végleges OS-elemzés idején minimum 59,9 hónapos utánkövetési idővel az OS HR-értéke 0,72 volt (95,18%-os CI: 0,52; 1,00), statisztikailag szignifikáns, 0,0479-es p-értékkel (stratifikált logrank-próba) a kemoterápiával kombinált nivolumab-kezelés esetében a kemoterápiával szemben.

Feltáró alcsoport-elemzés a tumor PD-L1 expressziója és a betegség stádiuma szerint

A legalább 32,9 hónapos követési idővel végzett feltáró elemzésből származó, $\geq 1\%$ -os tumor PD-L1-expressziót mutató és II-IIIa stádiumú betegségben szenvedő betegek alcsoportjának legfontosabb hatékonysági eredményeit a 17. táblázat foglalja össze.

17. táblázat: Hatásossági eredmények daganatos PD-L1 $\geq 1\%$ -os és II-IIIa stádiumú betegségben szenvedő betegeknél* (CA209816)

	nivolumab + kemoterápia (n = 81)	kemoterápia (n = 86)
Eseménymentes túlélés a BICR szerint		
Események	22 (27,2%)	39 (45,3%)
Relatív hazard ^a (95%-os CI)		0,49 (0,29, 0,83)
Medián (hónap) ^b (95%-os CI)	Nem került eléérésre (44,42, Nem került eléérésre)	26,71 (13,40, Nem került eléérésre)
Patológiai teljes válasz a BIPR szerint		
Válaszok (95%-os CI) ^c	26 (32,1%) (22,2, 43,4)	2 (2,3%) (0,3, 8,1)
A pCR különbsége (95%-os CI) ^d		29,8% (19,0; 40,7)

^a Nem stratifikált Cox-féle arányos kockázat modell alapján.

^b Kaplan–Meier-becslés.

^c A Clopper–Pearson-módszer alapján.

^d A súlyozatlan különbség kétoldalas 95%-os konfidenciaintervallumát a Newcombe-módszerrel számították ki.

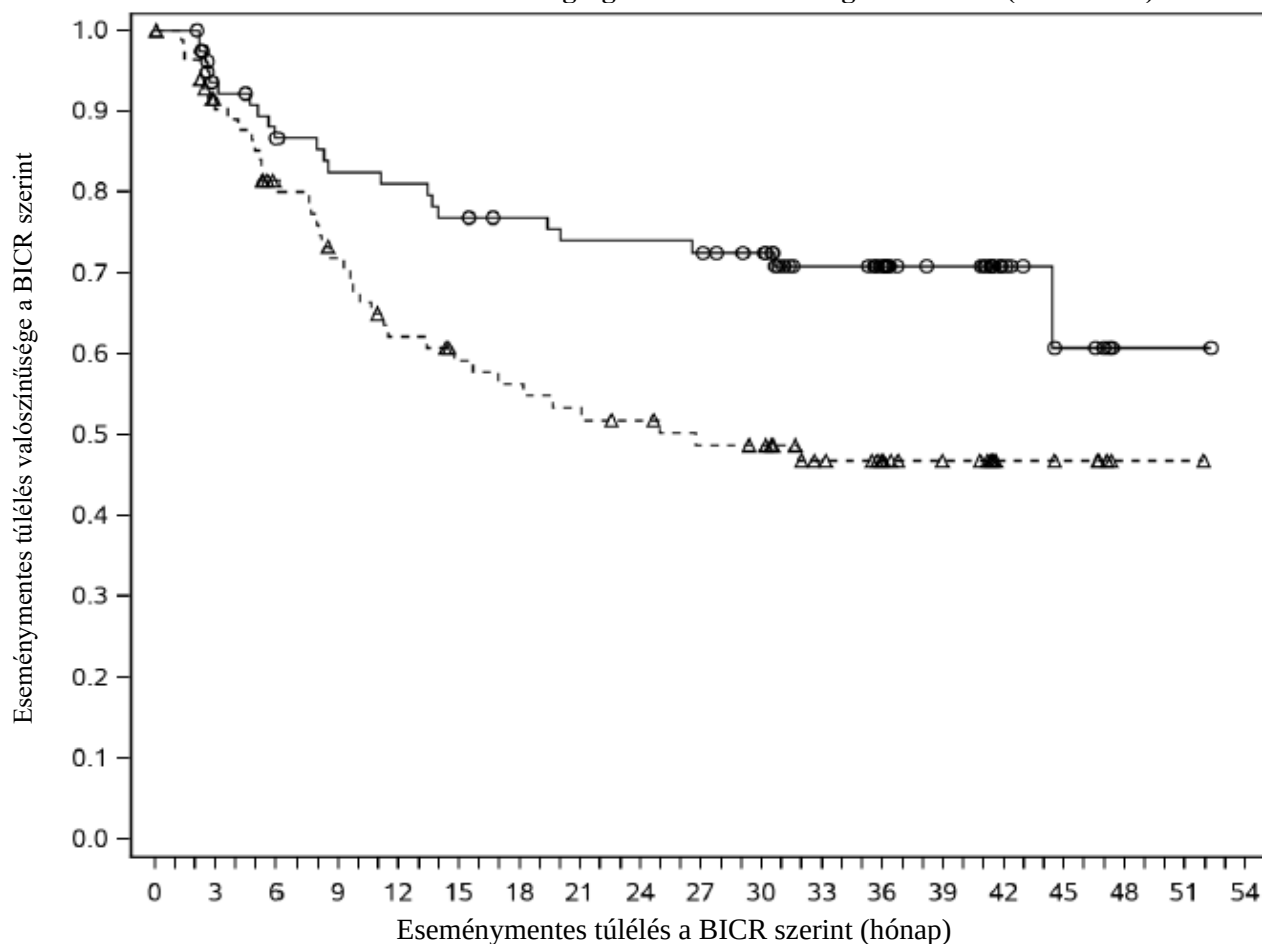
* AJCC/UICC 7. kiadásának stádiumbeosztási kritériumai.

Az EFS minimális követési ideje 32,9 hónap volt, az adatok lezárása: 2022.-szept.-06.

pCR-adatok lezárása: 2020.-júl.-28.

A 11. ábra mutatja az EFS Kaplan–Meier-görbéket a legalább 1%-os tumor-PD-L1-expressziót mutató és II-IIIa stádiumú betegségben szenvedő, legalább 32,9 hónapos követési idővel rendelkező betegek alcsoportjára vonatkozóan.

11. ábra: Az eseménymentes túlélés (EFS) Kaplan–Meier-görbéi a tumor PD-L1 $\geq 1\%$ -os és II-IIIa stádiumú betegségben szenvedő betegek esetében (CA209816)



A kockázatnak kitett betegek száma

Nivolumab + kemoterápia

81 69 62 59 58 55 53 51 51 50 47 37 32 21 10 5 1 1 0

Kemoterápia

86 71 60 52 44 40 38 36 34 31 30 23 18 14 7 6 1 1 0

—○— Nivolumab + kemoterápia (események: 22/81), medián és 95%-os CI: Nem került elérésre (44,42; nem került elérésre)

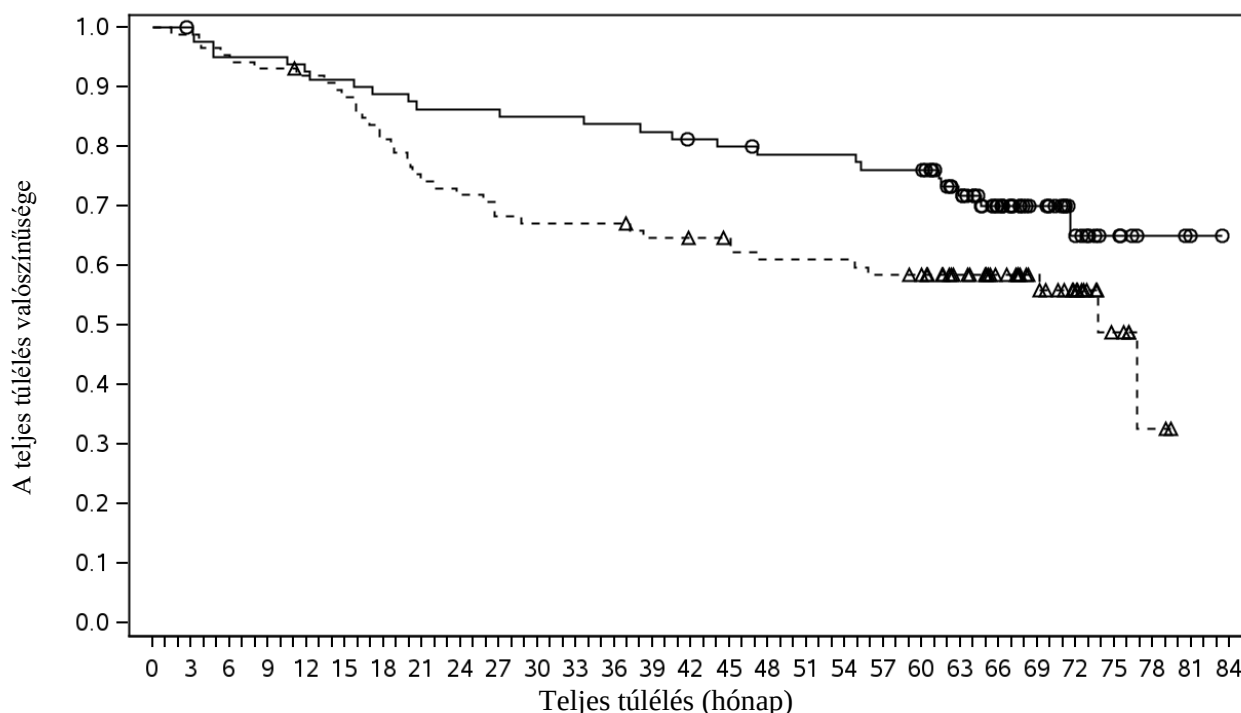
---△--- Kemoterápia (események: 39/86), medián és 95%-os CI: 26,71 (13,40; nem került elérésre)

Az adatok lezárása alapján: 2022.-szept.-06., minimális utánkövetési idő 32,9 hónap

Az aktualizált EFS-elemzés idején egy előre meghatározott, időközi elemzést végeztek az OS tekintetében (minimális utánkövetési idő 32,9 hónap). A daganat PD-L1-expressziója $\geq 1\%$ és II-IIIa stádiumú betegség esetén az OS feltáró, leíró HR-értéke 0,43 (95%-os CI: 0,22, 0,83) volt a nivolumab kemoterápiával kombinált kezelésére a kemoterápiával szemben.

Azoknál a betegeknél, akiknél a daganat PD-L1-expressziója $\geq 1\%$ és II-IIIa stádiumú betegségben szenvedtek, a végső elemzés időpontjában (59,9 hónapos minimum utánkövetési idő mellett) az OS HR-értéke 0,59 volt (95%-os CI: 0,35; 0,98) a kemoterápiával kombinált nivolumab-kezelés esetében a kemoterápiával szemben. A teljes túlélés Kaplan–Meier-féle görbéit a 12. ábra mutatja be.

12. ábra: A teljes túlélés (OS) Kaplan–Meier-görbéi a tumor PD-L1 $\geq 1\%$ -os expressziót mutató és II-IIIa stádiumú betegségben szenvedő betegek esetében (CA209816)



A kockázatnak kitett betegek száma

Nivolumab + kemoterápia

81 80 76 76 74 73 71 69 69 69 68 68 67 66 64 63 61 61 61 59 59 48 35 23 12 7 3 1 0

Kemoterápia

86 85 81 80 78 75 69 63 61 58 57 57 57 54 53 52 49 49 49 47 45 38 30 22 15 6 2 0 0

—○— Nivolumab + kemoterápia (események: 24/81), medián és 95%-os CI: Nem került elérésre (71,59; nem került elérésre)

- - -△- - - Kemoterápia (események: 38/86), medián és 95%-os CI: 73,72 (47,34; nem került elérésre)

Az adatok lezárása alapján: 2025. jan. 23., minimum utánkövetési idő 59,9 hónap

Az NSCLC neoadjuváns és adjuváns kezelése

A platinaalapú kemoterápiával kombinált neoadjuváns nivolumab és a platinaalapú kemoterápia, valamint az adjuváns nivolumab monoterápia és a placebo randomizált, kettős vak, III. fázisú összehasonlító vizsgálata (CA20977T)

A platinaalapú kemoterápiával kombinált, 4 ciklusban alkalmazott nivolumab, majd azt követő nivolumab-monoterápia biztonságosságát és hatásosságát egy randomizált, kettős vak vizsgálatban (CA20977T) értékelték. A vizsgálatba olyan NSCLC-betegeket vontak be, akiknek ECOG teljesítményszámuk 0 vagy 1, vélhetően vagy szövettanilag igazoltan IIA (> 4 cm) – IIIB stádiumú (T3 T4 N2), reszekálható daganatuk volt (az American Joint Committee on Cancer [AJCC] Staging Manual 8. kiadása szerint). A betegek bevonásánál a tumor PD-L1 státuszát nem vették figyelembe.

Az alábbi kiválasztási kritériumok határozzák meg azokat a terápiás indikációba tartozó betegeket, akiknél a betegség kiújulási kockázata magas, és akik az AJCC/UICC 8. kiadásának stádiumbeosztási kritériumai szerint IIA – IIIB stádiumú betegségben szenvedő betegpopulációhoz tartoznak: bármely beteg, akinek a daganata > 4 cm méretű; bármely N1 vagy N2 státuszú betegségben szenvedő beteg (függetlenül az elsődleges daganat méretétől); olyan betegek, akiknél több daganatos góc található ugyanabban a lebenyben vagy különböző azonos oldali lebenyekben; olyan betegek, akiknél a daganat a mellkasi struktúrákat invazívan érinti (közvetlenül a pleura viscerális részét, a pleura parietális részét, a mellkasfalat, a rekeszizmot, a nervus phrenicust, a pleura mediastinalis részét, a parietális pericardiumot, a mediastinumot, a szívet, a nagyereket, a tracheát, a nervus laryngeus recurrenst, a nyelőcsövet, a csigolyatestet, a carinát); vagy a főhörgőt érintő daganatok vannak jelen; vagy olyan daganatok, amelyek a hilus régióra kiterjedő vagy az egész tüdőt érintő atelectasiával vagy obstruktív tüdőgyulladással járnak.

A vizsgálatból kizárták azokat a betegeket, akiknél nem operálható vagy metasztatikus NSCLC, EGFR mutáció vagy ismert ALK transzlokáció (az ALK transzlokáció vizsgálata nem volt kötelező a vizsgálatba való belépés során), agyi metasztázis, 2. vagy magasabb fokú perifériás neuropathia, interstitialis tüdőbetegség vagy (tünetekkel járó és/vagy kezelést igénylő) aktív, nem fertőzőes pneumonitis, aktív autoimmun betegség vagy szisztémás immunszuppressziót igénylő betegség állt fenn.

Összesen 461 beteget randomizáltak, akiket platinaalapú kemoterápiával kombinált nivolumabbal és azt követően nivolumab-monoterápiával (n = 229) vagy platinaalapú kemoterápiával és azt követően placebóval (n = 232) kezeltek. A neoadjuváns fázisban a betegek minden 3. héten 360 mg nivolumabot kaptak intravénásan 30 perc alatt és platinaalapú kettős kemoterápiát, vagy minden 3. héten placebót és platinaalapú kettős kemoterápiát kaptak a betegség progressziójáig vagy elfogadhatatlan toxicitás jelentkezéséig, legfeljebb 4 cikluson keresztül. A betegek mindkét karban részesülhettek posztoperatív sugárterápiában (PORT) a standard ellátás részeként. Az adjuváns fázisban a műtétet követő 90 napon belül a betegek minden 4. héten 480 mg nivolumabot kaptak intravénásan 30 perc alatt, vagy minden 4. héten placebót kaptak a betegség progressziójáig, a kiújulásig vagy elfogadhatatlan toxicitás jelentkezéséig, legfeljebb 13 cikluson keresztül. A platinaalapú kemoterápia paklitaxel 175 mg/m² vagy 200 mg/m² és karboplatin AUC 5 vagy AUC 6 (bármilyen szövettani típus esetén); pemetrexed 500 mg/m² és ciszplatin 75 mg/m² vagy karboplatin AUC 5 vagy AUC 6 (nem laphámsejtes szövettan esetén); vagy ciszplatin 75 mg/m² és docetaxel 75 mg/m² (laphámsejtes szövettan esetén) volt.

A stratifikációs faktorok a randomizálás során a következők voltak: PD-L1 tumorexpresszió ($\geq 1\%$ versus $< 1\%$ versus nem meghatározható), a betegség stádiuma (II. stádium versus III. stádium) és a daganat szövettana (laphámsejtes versus nem laphámsejtes). A tumor PD-L1-expressziós szintje a PD-L1 IHC 28-8 pharmDx teszttel került meghatározásra. A daganatértékeléseket a kiinduláskor, a neoadjuváns kezelés utolsó dózisát követő 14 napon belül és a műtét előtt, a műtétet követően az adjuváns kezelés megkezdését megelőző 7 napon belül, az adjuváns kezelés első dózisát követően 12 hetente 2 éven át, majd legfeljebb 5 éven át 24 hetente végezték a betegség BICR által megerősített kiújulásáig vagy progressziójáig.

A CA20977T vizsgálatban részt vevő 442 beteg közül 256 (58%) esetében volt a tumor PD-L1 expressziója $\geq 1\%$ a PD-L1 IHC 28-8 pharmDx teszt alapján. A medián életkor 66 év volt (tartomány: 35–86), a betegek 55%-a ≥ 65 év és a betegek 7%-a ≥ 75 év, 69%-a fehérbőrű, 28%-a ázsiai, 2%-a feketebőrű és 75%-a férfi volt. A kiindulási ECOG teljesítménystatusz 0 (59%) vagy 1 (41%) volt; a betegek 36%-ánál II. és 63%-uknál III. stádiumú volt a betegség; 24%-uk N1 és 39%-uk N2 státuszú volt; 25%-uk nyirokcsomó-érintettség szempontjából egyállandós és 14%-uk többállandós volt; a daganat szövettani típusa 61%-uknál laphámsejtes, 39%-uknál pedig nem laphámsejtes volt; és 91%-uk volt korábbi vagy jelenleg is aktív dohányos.

A platinaalapú kettős kemoterápiával kombinált neoadjuváns nivolumabot, majd adjuváns nivolumabot kapó karban a betegek 78%-ánál, míg a platinaalapú kettős kemoterápiával kombinált neoadjuváns placebót, majd placebót kapó karban a betegek 77%-ánál végeztek definitív műtétet. Mindkét kezelési karban a betegek körülbelül 5%-a kapott PORT-t.

Az elsődleges hatásossági mérőszám az eseménymentes túlélés (*event-free survival*, EFS) volt a BICR értékelése alapján. A további hatásossági mérőszámok a teljes túlélés (*overall survival*, OS), a patológiai teljes válasz (*pathological complete response*, pCR) és a jelentős patológiai válasz (major pathologic response) voltak a vizsgálati besorolást nem ismerő, független patológiai felülvizsgálat (*blinded-independent pathology review*, BIPR) értékelése alapján.

Egy előre meghatározott időközi elemzés során, amelyet az összes randomizált beteg esetében végeztek, 25,4 hónap (tartomány: 15,7–44,2 hónap) medián utánkövetési idővel, a vizsgálat az EFS statisztikailag szignifikáns javulását igazolta. Az EFS mediánját nem érték el (95%-os CI: 28,94; NB) a kemoterápiával kombinált nivolumab/nivolumab-karban, és 18,43 hónap volt (95%-os CI: 13,63–28,06) a kemoterápiával kombinált placebo/placebokarban (HR = 0,58; 97,36%-os CI: 0,42–0,81;

rétegzett log-rank p-érték: 0,00025). Egy előre meghatározott időközi elemzéskor az összes randomizált betegnél, 41 hónapos medián utókövetési idővel (tartomány: 31,3–59,8 hónap), a medián OS-t nem érték el sem a kemoterápiával kombinált nivolumab/nivolumab-, sem a kemoterápiával kombinált placebo/placebokarban (HR = 0,85; 97,63%-os CI: 0,58–1,25).

Feltáró alcsoportelemzés a tumor PD-L1 expressziója szerint

Az EFS-t azon betegek alcsoportjában, akiknél a tumor PD-L1 expressziója $\geq 1\%$ volt, és az utókövetési idő mediánja 41 hónap volt (tartomány: 31,3–59,8 hónap) a 18. táblázat és a 13. ábra mutatja be.

18. táblázat: Hatásossági eredmények $\geq 1\%$ -os PD-L1 tumorexpressziót mutató betegek esetében (CA20977T)

	kemoterápiával kombinált nivolumab/ nivolumab (n = 128)	kemoterápiával kombinált placebo/ placebo (n = 128)
Eseménymentes túlélés (EFS) a BICR szerint		
Események (%)	47 (37%)	70 (55%)
Medián (hónapok) ^a (95%-os CI)	46,55 (35,81; NB)	15,08 (9,33; 31,41)
Relatív hazard ^b (95%-os CI)	0,53 (0,36; 0,76)	

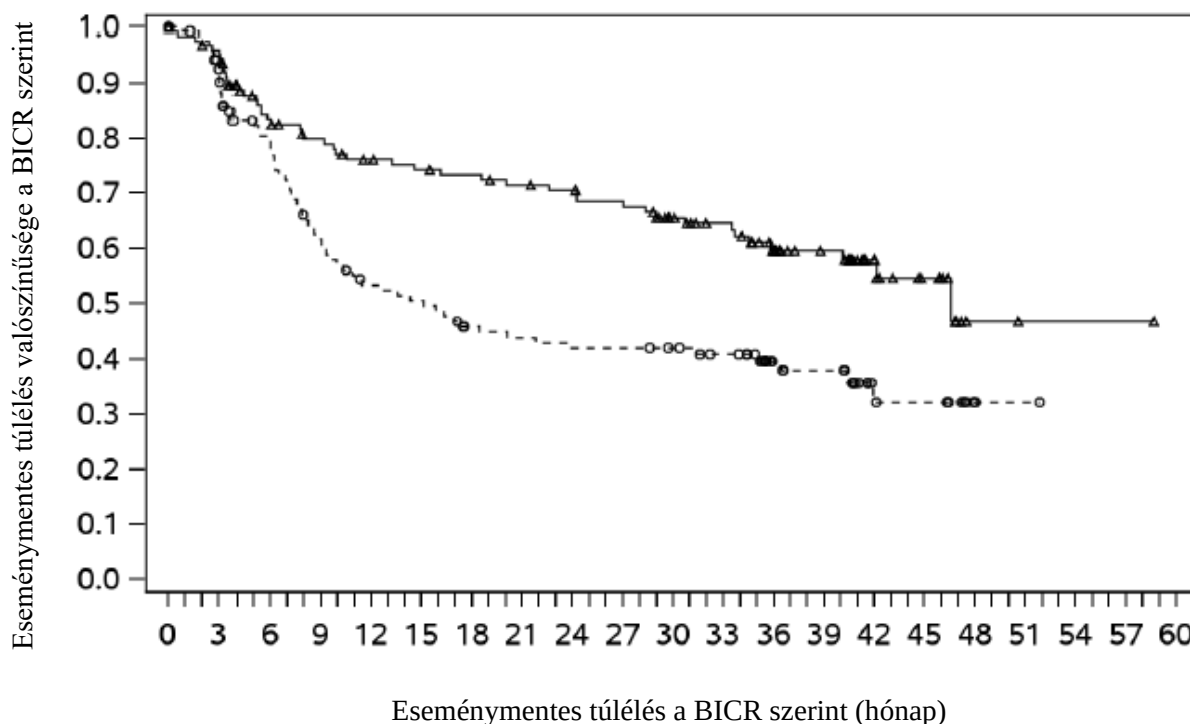
NB = nem becsülhető

Az EFS minimális követési ideje 31,3 hónap volt, az adatok lezárása: 2024. nov. 11.

^a Kaplan–Meier-becslés.

^b Nem stratifikált Cox-féle arányos hazard modell alapján.

13. ábra: Az EFS Kaplan–Meier-görbéi a $\geq 1\%$ -os PD-L1 tumorexpressziót mutató betegek esetében (CA20977T)



A kockázatnak kitett betegek száma

nivolumab + kemoterápia/nivolumab

128 119 95 89 83 80 78 75 73 70 61 55 44 35 17 11 2 1 1 1 0

placebo + kemoterápia/placebo

128 110 87 68 57 54 46 44 42 42 40 36 23 20 9 8 2 1 0 0 0

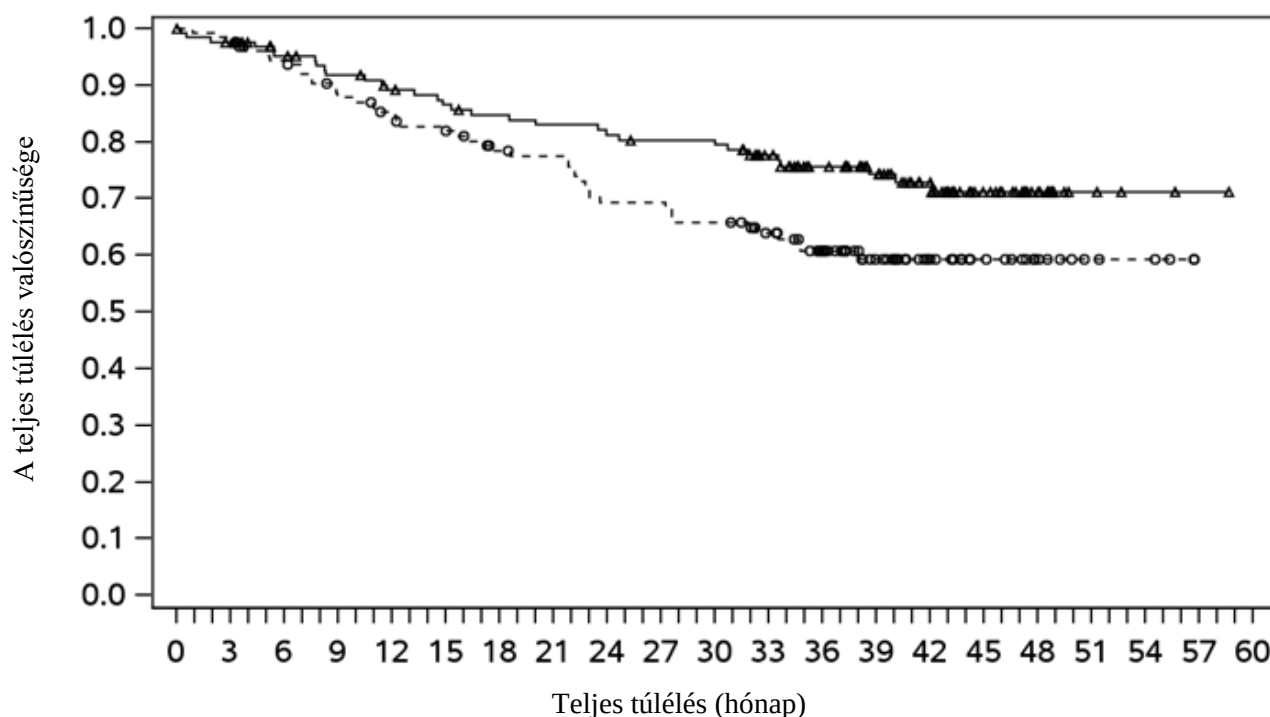
—△— nivolumab + kemoterápia/nivolumab (események: 47/128), medián és 95%-os CI: 46,55 (35,81; NB)

---○--- placebo + kemoterápia/placebo (események: 70/128), medián és 95%-os CI: 15,08 (9,33; 31,41)

A 2024. nov. 11-i adatbáziszárás alapján; minimális utánpótlási idő 31,3 hónap

Az aktualizált EFS-elemzés idején egy előre meghatározott, időközi elemzést végeztek az OS tekintetében (minimális utánpótlási idő 31,3 hónap). A daganat PD-L1 expressziója $\geq 1\%$ esetén az OS feltáró, leíró HR-értéke 0,61 (95%-os CI: 0,39; 0,97) volt a kemoterápiával kombinált nivolumab/nivolumab-karban a kemoterápiával kombinált placebo/placebokarral szemben. A 14. ábra mutatja az OS-re vonatkozó Kaplan–Meier-görbét azon betegek alcsoportjában, akiknél a tumor PD-L1 expressziója $\geq 1\%$ volt.

14. ábra: Az OS Kaplan–Meier-görbéi a $\geq 1\%$ -os PD-L1 tumorexpressziót mutató betegek esetében (CA20977T)



A kockázatnak kitett betegek száma

nivolumab + kemoterápia/nivolumab

128 123 114 108 103 99 96 94 92 90 90 80 67 55 42 26 15 4 2 1 0

placebo + kemoterápia/placebo

128 126 116 106 101 96 88 86 77 77 73 65 54 36 25 17 10 5 4 0 0

—△— nivolumab + kemoterápia/nivolumab (események: 31/128), medián és 95%-os CI: nem került elézésre

---○--- placebo + kemoterápia/placebo (események: 46/128), medián és 95%-os CI: NR/nem került elézésre (38,08; NE)

A 2024. nov. 11-i adatbáziszárás alapján; minimális utánpótlási idő 31,3 hónap

A nem kisgyermekes tüdőcarcinoma első vonalbeli kezelése

Az ipilimumabbal és 2 ciklus platinaalapú kemoterápiával kombinált nivolumab versus 4 ciklus platinaalapú kemoterápia randomizált, III. fázisú összehasonlító vizsgálata (CA2099LA)

A III. fázisú randomizált, nyílt elrendezésű vizsgálatban (CA2099LA) a minden 6. héten 1 mg/ttkg dózisban beadott ipilimumabbal és 2 ciklus platinaalapú kemoterápiával kombinált, minden 3. héten beadott 360 mg nivolumab biztonságosságát és hatásosságát értékelték. A vizsgálatban (a Nemzetközi Rákkutató Ügynökség – International Association for the Study of Lung Cancer – által kidolgozott, 7. kiadású stádiummeghatározási rendszer szerinti) IV. stádiumú vagy recidiváló, szövettanilag igazolt laphámsejtes vagy nem laphámsejtes NSCLC-ben szenvedő, 0 vagy 1-es ECOG-teljesítménystátuszú, korábban daganatellenes (ideértve az EGFR- vagy ALK-gátló) kezelésben nem részesült (18 éves vagy idősebb) betegek vettek részt. A betegek beválasztása független volt a tumoruk PD-L1-státuszától.

A vizsgálatból kizárták az EGFR mutációkkal vagy ALK transzlokációkkal, aktív (nem kezelt) agyi metastasisokkal rendelkező, illetve daganatos meningitisben, aktív autoimmun betegségben szenvedő, illetve a rendszeres immunszuppresszáns terápiát igénylő betegeket. Az agyi metastasisokkal kezelt betegek akkor voltak beválogathatók, ha a beválogatás előtt legalább 2 héttel neurológiai szempontból visszatértek az alapszintre, és vagy leállították őket a kortikoszteroidokról, vagy stabil vagy csökkenő, napi < 10 mg prednizon ekvivalenst kaptak. A randomizációt a szövettan (laphámsejtes vs. nem laphámsejtes), a tumor PD-L1 expressziós szintje ($\geq 1\%$ vs. $< 1\%$) és a nem (férfi vs. nő) alapján stratifikálták.

Összesen 719 beteget randomizáltak, akiket ipilimumabbal és platinaalapú kemoterápiával kombinált nivolumabbal ($n = 361$), vagy platinaalapú kemoterápiával ($n = 358$) kezeltek. Az ipilimumabbal és platinaalapú kemoterápiával kombinált nivolumab-karon a betegek az 1 mg/ttkg intravénásan 30 perc alatt minden 6. héten beadott ipilimumabbal és 2 ciklus, minden 3. héten alkalmazott platinaalapú kemoterápiával kombinált minden 3. héten intravénásan 30 perc alatt beadott 360 mg nivolumabot kaptak. A kemoterápiás karon a betegek 4 ciklus, minden 3. héten alkalmazott platinaalapú kemoterápiát kaptak. A nem laphámsejtes szövettanú betegek opcionális pemetrexed fenntartó terápiát kaphattak.

A platinaalapú kemoterápia nem laphámsejtes NSCLC esetén karboplatinból (AUC 5 vagy 6) és 500 mg/m² pemetrexedből, vagy 75 mg/m² ciszplatinból és 500 mg/m² pemetrexedből, illetve laphámsejtes NSCLC-ben karboplatinból (AUC 6) és 200 mg/m² paklitaxelből állt.

A kezelés a betegség progressziójáig, elfogadhatatlan toxicitás jelentkezéséig, illetve legfeljebb 24 hónapig folytatódott. A kezelés a betegség progressziója után is folytatódhatott, ha a beteg klinikailag stabil volt, és a vizsgáló megítélése szerint a kezelésből klinikai előnye származott. Azok a betegek, akik az ipilimumabnak tulajdonított mellékhatás miatt abbahagyták a kombinációs terápiát, folytathatták a kezelést nivolumab-monoterápiával. A daganatértékeléseket az első 12 hónapban a vizsgálati kezelés első dózisát követően 6 hetente, majd 12 hetente végezték a betegség progressziójáig vagy a vizsgálati kezelés leállításáig.

A CA2099LA vizsgálatban a kiindulási jellemzők általában egyenletesen oszlottak meg minden kezelési csoportban. A medián életkor 65 év volt (tartomány: 26–86 év), 51% ≥ 65 éves és 10% ≥ 75 éves volt. A betegek többsége fehérbőrű (89%) és férfi (70%) volt. A kiindulási ECOG-teljesítménystátusz 0 (31%) vagy 1 (68%) volt, a betegek 57%-a PD-L1 $\geq 1\%$ -os, 37%-a PD-L1 $< 1\%$ -os volt, 31%-a laphámsejtes, 69%-a nem laphámsejtes szövettanú, 17%-nak voltak agyi metastasisai, 86%-uk korábbi, illetve a vizsgálat időpontjában is aktív dohányos volt. Egyetlen beteg sem kapott korábban immunterápiát.

A CA2099LA vizsgálat elsődleges hatásossági végpontja az OS volt. A további hatásossági végpontok a PFS, az ORR és a válasz időtartama voltak a BICR értékelése alapján.

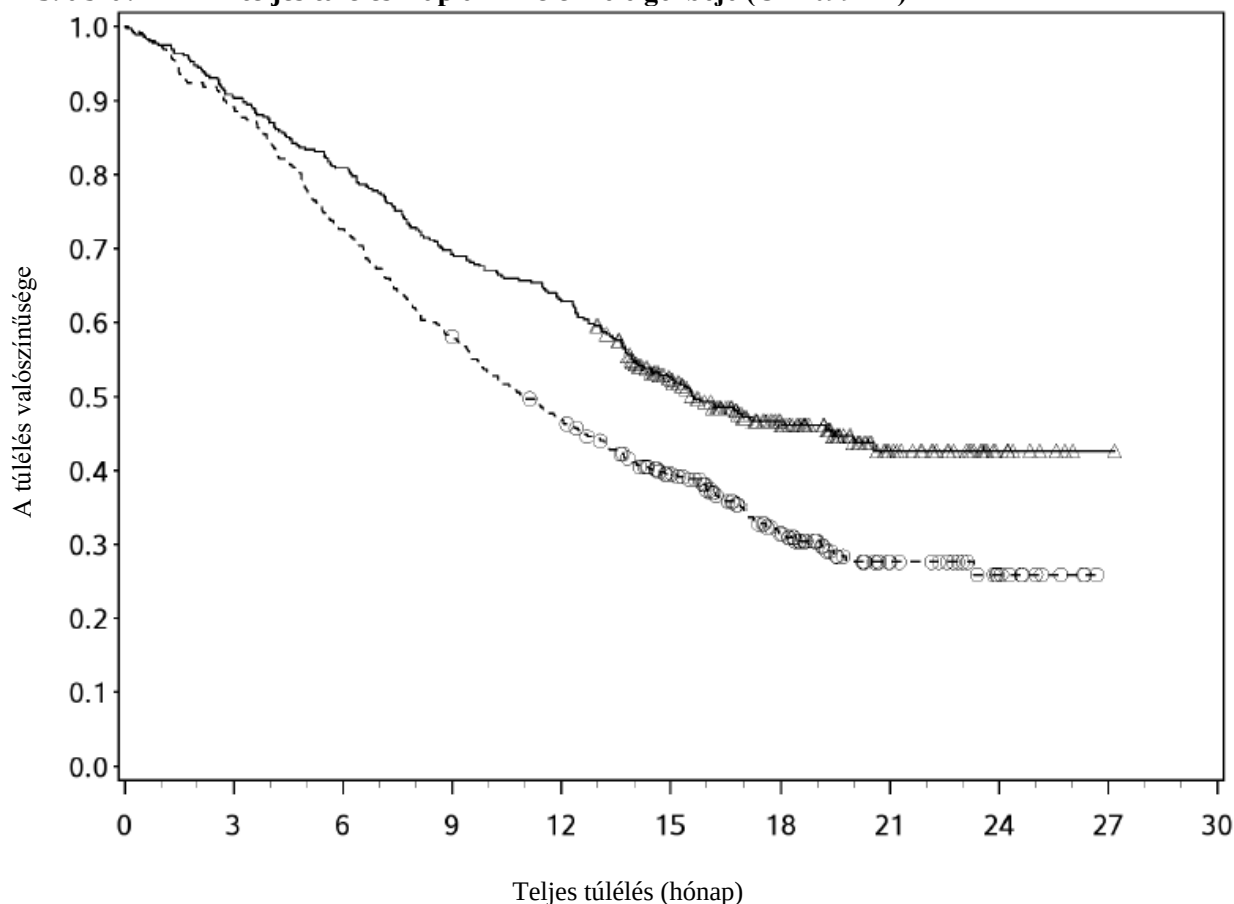
A vizsgálat statisztikailag szignifikáns előnyt igazolt az OS, a PFS és az ORR vonatkozásában az ipilimumabbal és platinaalapú kemoterápiával kombinált nivolumabra randomizált betegeknél

összehasonlítva a kizárólag platinaalapú kemoterápiával az előre meghatározott időközi analízis időpontjában, amikor 351 eseményt figyeltek meg (a végső analízishez tervezett események számának 87%-a). Az OS minimális követése 8,1 hónap volt.

A hatásossági eredményeket a 15. ábra (az OS aktualizált elemzése minimum 12,7 hónapos utánkövetéssel) és a 19. táblázat (elsődleges elemzés minimum 8,1 hónapos utánkövetéssel) mutatja be.

A hatásosság aktualizált elemzését akkor végezték, amikor az utánkövetés minimális időtartama minden betegnél legalább 12,7 hónap volt (lásd 15. ábra). Az elemzés időpontjában az OS relatív hazard értéke 0,66 (95%-os CI: 0,55; 0,80), a PFS relatív hazard értéke 0,68 (95%-os CI: 0,57; 0,82) volt.

15. ábra: A teljes túlélés Kaplan–Meier-féle görbéje (CA2099LA)



A veszélyeztetett betegek száma

nivolumab + ipilimumab + kemoterápia										
361	326	292	250	227	153	86	33	10	1	0
kemoterápia										
358	319	260	208	166	116	67	26	11	0	0

- △— nivolumab + ipilimumab + kemoterápia (események: 190/361), medián és 95%-os CI: 15,64 (13,93; 19,98)
 ---○--- kemoterápia (események: 242/358), medián és 95%-os CI: 10,91 (9,46; 12,55)

19. táblázat: Hatásossági eredmények (CA2099LA)

	nivolumab + ipilimumab + kemoterápia (n = 361)	kemoterápia (n = 358)
Teljes túlélés		
Események	156 (43,2%)	195 (54,5%)
Relatív hazard (96,71%-os CI) ^a	0,69 (0,55; 0,87)	
Stratifikált lograng p-érték ^b	0,0006	
Medián (hónap) (95%-os CI)	14,1 (13,24; 16,16)	10,7 (9,46; 12,45)
Arány (95%-os CI) a 6. hónapnál	80,9 (76,4; 84,6)	72,3 (67,4; 76,7)
Progressziómentes túlélés		
Események	232 (64,3%)	249 (69,6%)
Relatív hazard (97,48%-os CI) ^a	0,70 (0,57; 0,86)	
Stratifikált lograng p-érték ^c	0,0001	
Medián (hónap) ^d (95%-os CI)	6,83 (5,55; 7,66)	4,96 (4,27; 5,55)
Arány (95%-os CI) a 6. hónapnál	51,7 (46,2; 56,8)	35,9 (30,5; 41,3)
Teljes válaszadási arány^e		
(95%-os CI)	136 (37,7%) (32,7; 42,9)	90 (25,1%) (20,7; 30,0)
Stratifikált CMH teszt p-érték ^f	0,0003	
Teljes remisszió (CR)	7 (1,9%)	3 (0,8%)
Részleges remisszió (PR)	129 (35,7%)	87 (24,3%)
A válaszreakció időtartama		
Medián (hónap) (95%-os CI) ^d	10,02 (8,21; 13,01)	5,09 (4,34; 7,00)
% ≥ 6 hónapos időtartammal ^g	74	41

^a Stratifikált Cox-féle arányos hazard modell alapján.^b A p-érték az ezen időközi analízisre meghatározott 0,0329 alfaszinttel van összehasonlítva.^c A p-érték az ezen időközi analízisre meghatározott 0,0252 alfaszinttel van összehasonlítva.^d Kaplan-Meier-becslés.^e A teljes vagy részleges remisszióhoz viszonyítva; a vonatkozó konfidencia intervallumot a Clopper–Pearson-módszer alkalmazásával számították.^f A p-érték az ezen időközi analízisre meghatározott 0,025 alfaszinttel van összehasonlítva.^g A válaszreakció időtartama Kaplan-Meier-becslések alapján.

CMH = Cochran–Mantel–Haenszel

Későbbi szisztémás kezelést a betegek 28,8%-a és 41,1%-a kapott a kombinációs, illetve a kemoterápiás karon. Későbbi immunterápiát (beleértve az anti-PD-1, anti-PD-L1 és anti-CTLA4-t is) a betegek 3,9%-a és 27,9%-a kapott a kombinációs, illetve a kemoterápiás karon.

A CA2099LA vizsgálat kemoterápiás alcsoportot leíró elemzésében OS-előnyt mutattak ki az ipilimumabbal és kemoterápiával kombinált nivolumabbal kezelt, laphámsejtes szövettanú (HR [95%-os CI] 0,65 [0,46; 0,93], n = 227) és a nem laphámsejtes szövettanú (HR [95%-os CI] 0,72 [0,55; 0,93], n = 492) betegeknél.

A 20. táblázat az OS, a PFS és az ORR hatásossági eredményeit foglalja össze a daganat PD-L1 expressziója alapján előre meghatározott alcsoport-elemzésekben.

20. táblázat: Hatásossági eredmények a daganat PD-L1-expressziója alapján (CA2099LA)

	nivolumab + ipilimumab + kemoterápia	kemo- terápia	nivolumab + ipilimumab + kemoterápia	kemo- terápia	nivolumab + ipilimumab + kemo- terápia	kemo- terápia	nivolumab + ipilimumab + kemo- terápia	kemo- terápia
	PD-L1 < 1%, (n = 264)		PD-L1 ≥ 1% (n = 406)		PD-L1 ≥ 1%–49% (n = 233)		PD-L1 ≥ 50% (n = 173)	
OS relatív hazárd (95%- os CI)^a	0,65 (0,46; 0,92)		0,67 (0,51; 0,89)		0,69 (0,48; 0,98)		0,64 (0,41; 1,02)	
PFS relatív hazárd (95%- os CI)^a	0,77 (0,57; 1,03)		0,67 (0,53; 0,85)		0,71 (0,52; 0,97)		0,59 (0,40; 0,86)	
ORR (%)	31,1	20,9	41,9	27,6	37,8	24,5	48,7	30,9

^a Relatív hazárd a nem stratifikált Cox-féle arányossági hazárd modell alapján.

A CA2099LA vizsgálatba összesen 70, 75 éves vagy idősebb, NSCLC-ben szenvedő beteget vontak be (37 beteget az ipilimumabbal és kemoterápiával kombinált nivolumab karba és 33 beteget a kemoterápiás karba). Ebben a vizsgálati alcsoportban 1,36 (95%-os CI: 0,74; 2,52) relatív hazárd értéket figyeltek meg az OS-re és 1,12 (95%-os CI: 0,64; 1,96) relatív hazárd értéket a PFS-re az ipilimumabbal és kemoterápiával kombinált nivolumab kezelési karon a kemoterápiával szemben. Az ORR 27,0% volt az ipilimumabbal és kemoterápiával kombinált nivolumab-karon és 15,2% a kemoterápiás karon. A ≥ 75 éves betegek 43%-a abbahagyta a kezelést az ipilimumabbal és kemoterápiával kombinált nivolumabbal. Ebben a betegpopulációban a hatásossági és biztonságossági adatok korlátozottak az ipilimumabbal és kemoterápiával kombinált nivolumabra vonatkozóan.

Egy alcsoport-elemzés során az ipilimumabbal és kemoterápiával kombinált nivolumab alkalmazásakor csökkent túlélési előnyt figyeltek meg a kemoterápiához viszonyítva a soha nem dohányzó betegeknél. Azonban a kis betegszám miatt határozott következtetések nem vonhatók le ezekből az adatokból.

A nem kissejtes tüdőcarcinoma kezelése megelőző kemoterápiát követően

Squamosus nem kissejtes tüdőcarcinoma

Randomizált, III. fázisú vizsgálat versus docetaxel (CA209017)

Az előrehaladott vagy metasztatizáló squamosus, nem kissejtes tüdőcarcinoma kezelésére monoterápiában adott 3 mg/ttkg nivolumab biztonságosságát és hatásosságát egy III. fázisú, randomizált, nyílt elrendezésű vizsgálatban (CA209017) értékelték. A vizsgálatban olyan betegek vettek részt (18 éves vagy idősebb), akiknél egy korábbi platinabázisú-doublet kemoterápia alatt vagy után a betegség progresszióját tapasztalták és 0-ás vagy 1-es ECOG-teljesítményszűkületűek voltak. A betegek a tumor PD-L1 státuszától függetlenül beválogatásra kerültek. Az aktív autoimmun betegségben, tüneteket okozó interstitialis tüdőbetegségben szenvedő vagy aktív agyi áttétes betegeket kizárták a vizsgálatból. Az agyi metastasisokkal kezelt betegek akkor voltak beválogathatók, ha a beválogatás előtt legalább 2 héttel neurológiai szempontból visszatértek a kiindulási szintre, és vagy leállították őket a kortikoszteroidokról, vagy stabil vagy csökkenő, napi < 10 mg prednizon ekvivalenst kaptak.

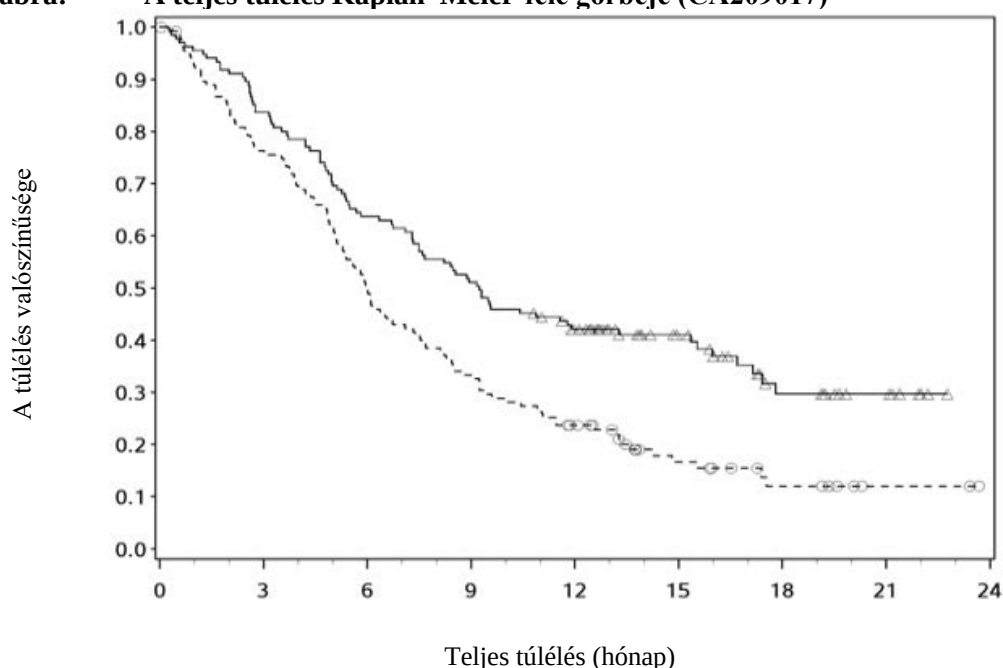
Összesen 272 beteget randomizáltak, akik vagy 3 mg/ttkg, intravénásan 60 perc alatt beadott nivolumabot kaptak minden 2. héten (n = 135), vagy docetaxelt 75 mg/m² dózisban, minden 3. héten (n = 137). A kezelést addig folytatták, amíg kedvező klinikai hatás volt észlelhető, vagy amikortól a kezelés már nem volt tovább tolerálható. A RECIST 1.1-es verziója szerinti daganat-értékeléseket 9 héttel a randomizáció után végezték, majd azt követően 6 hetente folytatták. Az elsődleges

hatásossági végpont mértéke a teljes túlélés (overall survival – OS) volt. A legfontosabb másodlagos hatásossági végpont mértéke a vizsgálatot végző által értékelt objektív válaszadási arány (objective response rate – ORR) és a progressziómentes túlélés (progression-free survival – PFS) volt. Emellett a tünetek javulását és a teljes egészségi állapotot sorrendben a tüdőrák tünetpontszámmal (Lung cancer symptom score – LCSS), az átlagos, tünetek okozta megterhelési indexszel és az EQ-5D vizuális analóg skálával (EQ-VAS) mérték.

A betegek jellemző tulajdonságai a vizsgálat megkezdésekor általában egyensúlyban voltak a két csoportban. A medián életkor 63 év volt (tartomány: 39–85) 44%-uk ≥ 65 éves és 11%-uk ≥ 75 éves volt. A betegek többsége fehér (93%) vagy férfi (76%) volt. Harmincegy százalékuknál a legutóbbi korábbi rezsimre adott legjobb válaszreakcióként progresszív betegséget jelentettek, és 45%-uk kapott nivolumabot a legutóbbi korábbi rezsimük befejezését követő 3 hónapon belül. A kiindulási ECOG-teljesítményszám 0 (24%) vagy 1 volt (76%).

A teljes túlélés Kaplan-Meier-féle görbéit a 16. ábra mutatja be.

16. ábra: A teljes túlélés Kaplan–Meier-féle görbéje (CA209017)



A veszélyeztetett betegek száma

nivolumab 3 mg/ttkg

135 113 86 69 52 31 15 7 0

docetaxel

137 103 68 45 30 14 7 2 0

—△— nivolumab 3 mg/ttkg (események: 86/135), medián és 95%-os CI: 9,23 (7,33; 13,27)

---○--- docetaxel (események: 113/137), medián és 95%-os CI: 6,01 (5,13; 7,33)

A teljes túlélésben észlelt kedvező hatást konzisztensen igazolták a betegek alcsoportjaiban. A túlélési előnyt attól függetlenül is megfigyelték, hogy a betegeknek PD-L1-negatívnak vagy -pozitívnak minősített tumora volt (tumor membránexpressziós határérték 1%, 5% vagy 10%). Habár ennek a biomarkernek (a tumor PD-L1-expressziója) a szerepét még nem sikerült teljesen tisztázni. Legalább 62,6 hónapos követés során a teljes túlélésben észlelt kedvező hatás továbbra is konzisztensnek bizonyult a betegek alcsoportjaiban.

A CA209017 vizsgálatba csak korlátozott számú ≥ 75 éves beteget vontak be (11-et a nivolumab-csoportba és 18-at a docetaxel-csoportba). A nivolumab számszerűen kisebb hatással volt a teljes túlélésre (relatív hazard 1,85; 95%-os CI: 0,76; 4,51), a progressziómentes túlélésre (relatív

hazárd = 1,76; 95%-os CI: 0,77; 4,05) és az objektív válaszadási arányra (9,1% vs. 16,7%). A minta kis mérete miatt nem lehet végleges következtetéseket levonni ezekből az adatokból.

A hatásossági eredményeket a 21. táblázat mutatja be.

21. táblázat: Hatásossági eredmények (CA209017)

	nivolumab (n = 135)	docetaxel (n = 137)
Elsődleges elemzés Követés: legalább 10,6 hónap		
Teljes túlélés		
Események	86 (63,7%)	113 (82,5%)
Relatív hazárd		0,59
96,85%-os CI		(0,43; 0,81)
p-érték		0,0002
Medián (95%-os CI) hónapok	9,23 (7,33; 13,27)	6,01 (5,13; 7,33)
Arány (95%-os CI) a 12. hónapban	42,1 (33,7; 50,3)	23,7 (16,9; 31,1)
Megerősített objektív válasz		
(95%-os CI)	27 (20,0%) (13,6; 27,7)	12 (8,8%) (4,6; 14,8)
Esélyhányados (95%-os CI)		2,64 (1,27; 5,49)
p-érték		0,0083
Teljes remisszió (CR)	1 (0,7%)	0
Részleges remisszió (PR)	26 (19,3%)	12 (8,8%)
Állapotstabilizálódás (SD)	39 (28,9%)	47 (34,3%)
A válaszreakció medián időtartama		
Hónap (tartomány)	Nem került elérésre (2,9–20,5 ⁺)	8,4 (1,4 ⁺ –15,2 ⁺)
A válaszadásig eltelt medián időtartam		
Hónap (tartomány)	2,2 (1,6–11,8)	2,1 (1,8–9,5)
Progressziómentes túlélés		
Események	105 (77,8%)	122 (89,1%)
Relatív hazárd		0,62
95%-os CI		(0,47; 0,81)
p-érték		< 0,0004
Medián (95%-os CI) (hónapok)	3,48 (2,14; 4,86)	2,83 (2,10; 3,52)
Arány (95%-os CI) a 12. hónapban	20,8 (14,0; 28,4)	6,4 (2,9; 11,8)

	nivolumab (n = 135)	docetaxel (n = 137)
Felülvizsgált elemzés Követés: legalább 24,2 hónap		
Teljes túlélés^a		
Események	110 (81,4%)	128 (93,4%)
Relatív hazard		0,62
95%-os CI		(0,47; 0,80)
Arány (95%-os CI) a 24. hónapban	22,9 (16,2; 30,3)	8 (4,3; 13,3)
Megerősített objektív válasz (95%-os CI)	20,0% (13,6; 27,7)	8,8% (4,6; 14,8)
A válaszreakció medián időtartama		
Hónap (tartomány)	25,2 (2,9–30,4)	8,4 (1,4 ⁺ –18,0 ⁺)
Progressziómentes túlélés		
Arány (95%-os CI) a 24. hónapban	15,6 (9,7; 22,7)	A betegek mindegyikénél vagy a betegség progrediált, az adatok cenzorálásra kerültek, vagy a követés nem volt lehetséges.
Felülvizsgált elemzés Követés: legalább 62,6 hónap		
Teljes túlélés^a		
Események	118 (87,4%)	133 (97,1%)
Relatív hazard		0,62
95%-os CI		(0,48; 0,79)
Arány (95%-os CI) a 60. hónapban	12,3 (7,4; 18,5)	3,6 (1,4; 7,8)
Megerősített objektív válasz (95%-os CI)	20,0% (13,6; 27,7)	8,8% (4,6; 14,8)
A válaszreakció median időtartama		
Hónap (tartomány)	25,2 (2,9–70,6 ⁺)	7,5 (0,0 ⁺ –18,0 ⁺)
Progresszió mentes túlélés		
Arány (95%-os CI) a 60. hónapban	9,4 (4,8; 15,8)	A betegek mindegyikénél vagy a betegség progrediált, az adatok cenzorálásra kerültek, vagy a követés nem volt lehetséges.

^a Hat beteg (4%), akiket a docetaxel-csoportba randomizáltak a vizsgálat során (crossover keretében) nivolumab-kezelésre tért át.

„⁺⁺ Cenzorált megfigyelést jelez.

A betegséggel összefüggő tünetek javulásának LCSS-sel mért aránya a nivolumab-csoport (18,5%) és a docetaxel-csoport (21,2%) között hasonló volt. Az átlagos EQ-VAS az idő múlásával mindkét terápiás csoportban emelkedett, ami jobb általános egészségi állapotot mutat azoknál a betegeknél, akik tovább kapták a kezelést.

Egykaros II. fázisú vizsgálat (CA209063)

A CA209063 vizsgálat egy egykaros, nyílt elrendezésű vizsgálat, amelyet 117, lokálisan előrehaladott vagy metasztatikus, squamosus, nem kissejtes tüdőcarcinómában szenvedő betegen végeztek, akik két vagy több korábbi kezelést kaptak. A többi beválasztási kritérium hasonló volt a CA209017 vizsgálatban alkalmazottal. A 3 mg/ttkg nivolumab 14,5% (95%-os CI: 8,7; 22,2) teljes válaszadási arányt, 8,21 hónapos medián teljes túlélést (95%-os CI: 6,05; 10,9 hónap) és 1,87 hónapos medián progressziómentes túlélést (95%-os CI: 1,77; 3,15 hónap) mutatott. A progressziómentes túlélést a RECIST 1.1-es verziója szerint értékelték. A becsült 1 éves túlélési arány 41% volt.

Egykaros II. fázisú vizsgálat (CA209171)

A CA209171 vizsgálat egy egykaros, nyílt elrendezésű vizsgálat volt, a nivolumab monoterápiát kapó, előrehaladott vagy metasztatikus, squamosus, nem kissejtes tüdőcarcinómában szenvedő betegek bevonásával, akik korábban kezelésben részesültek. Az elsődleges végpont a biztonságosság és a másodlagos végpont a hatásosság volt. A 811 kezelt beteg közül, 103-nak (13%) volt az ECOG-teljesítménypontszáma-2, továbbá 686 (85%) beteg volt 75 évesnél fiatalabb, és 125 (15%) volt 75 éves vagy annál idősebb. Új biztonságossági szignált nem azonosítottak a kezelt betegeknek, és a nivolumab biztonságossági profilja hasonló volt az alcsoportok között. A vizsgálatot végző által értékelt teljes válaszadási arányokon (ORR) alapuló hatásossági eredményeket az alábbi 22. táblázat mutatja be.

22. táblázat: ORR minden értékelhető beteg válasza alapján – összesen és alcsoportok szerint (CA209171)

Eredmények	Összesen	ECOG PS 2	< 75 éves	≥ 75 éves
N válaszadók/ N értékelhető ^a (%)	66/671 (9,8)	1/64 (6,1)	55/568 (9,7)	11/103 (10,7)
95%-os CI ^b	(7,7; 12,3)	(0,0; 8,4)	(7,4; 12,4)	(5,5; 18,3)

^a Beleértve a megerősített és nem megerősített válaszokat is, felülvizsgálat csak a 8/9. és az 52. héten volt kötelező.

^b CR+PR, konfidenciaintervallum a Clopper és Pearson módszer alapján.

Nem squamosus nem kissejtes tüdőcarcinoma

Randomizált, III. fázisú vizsgálat versus docetaxel (CA209057)

Az előrehaladott vagy metasztatizáló, nem squamosus, nem kissejtes tüdőcarcinoma kezelésére monoterápiában adott 3 mg/ttkg nivolumab biztonságosságát és hatásosságát egy III. fázisú, randomizált, nyílt elrendezésű vizsgálatban (CA209057) értékelték. A vizsgálatban olyan (18 éves vagy idősebb) betegek vettek részt, akiknél a betegség progresszióját tapasztalták egy korábbi platinabázisú-doublet kemoterápia alatt vagy után, amelyhez fenntartó kezelés is tartozhatott, és akiknek az ECOG-teljesítményszámuk 0 vagy 1 volt. Egy kiegészítő vonalként tirozin-kináz inhibitorral (TKI) végzett kezelés megengedett volt azoknál a betegeknek, akinél ismert EGFR mutáció vagy ALK transzlokáció állt fenn. A betegek beválasztása független volt a tumor PD-L1 státuszától. Az aktív autoimmun betegségben, tüneteket okozó intersticiális tüdőbetegségben szenvedő vagy aktív agyi áttétes betegeket kizárták a vizsgálatból. Az agyi metastasisokkal kezelt betegek akkor voltak beválogathatóak, ha a beválogatás előtt legalább 2 héttel neurológiai szempontból visszatértek a kiindulási szintre, és/vagy leállították őket a kortikoszteroidokról, vagy stabil vagy csökkenő, napi < 10 mg prednizon ekvivalenst kaptak.

Összesen 582 beteget randomizáltak, akik vagy 3 mg/ttkg, 60 perc alatt intravénásan beadott nivolumabot kaptak minden 2. héten (n = 292), vagy docetaxelt 75 mg/m² dózisban, minden 3. héten (n = 290). A kezelést addig folytatták, amíg kedvező klinikai hatás volt észlelhető, vagy amikortól a kezelés már nem volt tovább tolerálható. A daganat értékelését a RECIST 1.1-es verziója szerint végezték. Az elsődleges hatásossági végpont mértéke a teljes túlélés (OS) volt. A másodlagos kulcsfontosságú hatásossági végpont mérték a vizsgálatot végző által értékelt teljes válaszadási arány (ORR) és a progressziómentes túlélés (PFS). A hatásosságnak a daganat előre meghatározott 1%-os, 5%-os és 10%-os PD-L1-expressziós szintje esetén történő értékeléséhez további, előre meghatározott

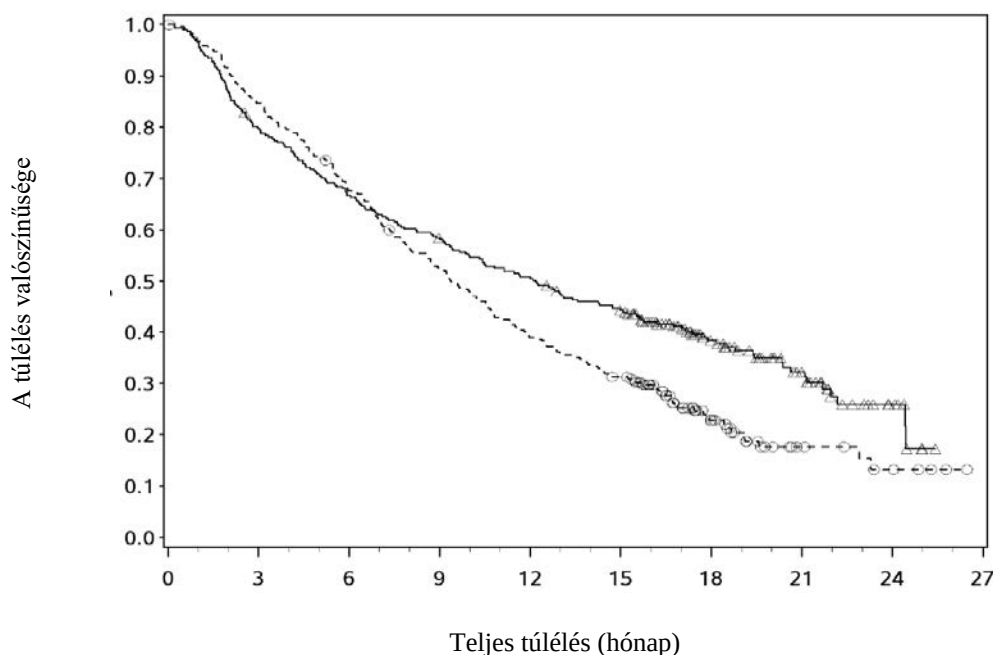
alcsoporthoz tartozó betegeket végeztek. A különálló PD-L1-expressziós intervallumok szerinti értékelést az intervallumokon belüli kis mintaméret miatt nem vonták be az előre meghatározott analízisekbe.

A vizsgálat előtti, daganatból származó szövetmintákat a randomizáció előtt szisztematikusan összegyűjtötték, hogy a hatásosságnak a tumor PD-L1-expressziója szerinti, előre megtervezett analízisét elvégezzék. A daganat PD-L1-expresszióját PD-L1 immunhisztokémiai (IHC) 28-8 pharmDx vizsgálattal határozták meg.

A medián életkor 62 év volt (tartomány: 21–85) 34%-uk ≥ 65 éves és 7%-uk ≥ 75 éves volt. A betegek többsége fehérbőrű (92%) és férfi (55%) volt. A kiindulási ECOG teljesítményszűrés 0 (31%) vagy 1 (69%) volt. A betegek 79%-a volt korábban vagy aktuálisan dohányos.

A teljes túlélés Kaplan-Meier-féle görbéit a 17. ábra mutatja.

17. ábra: A teljes túlélés Kaplan–Meier-féle görbéje (CA209057)



A veszélyeztetett betegek száma

nivolumab 3 mg/ttkg	292	232	194	169	146	123	62	32	9	0
docetaxel	290	244	194	150	111	88	34	10	5	0

—△— nivolumab 3 mg/ttkg (események: 190/292), medián és 95%-os CI: 12,19 (9,66; 14,98)

---○--- docetaxel (események: 223/290), medián és 95%-os CI: 9,36 (8,05; 10,68)

A vizsgálat az előre meghatározott időközi analízis időpontjában, amikor 413 eseményt figyeltek meg (a végső analízishez tervezett események számának 93%-a), a teljes túlélés (OS) statisztikailag szignifikáns javulását igazolta a nivolumabra randomizált betegeknél, a docetaxelhez képest. A hatásossági eredményeket a 23. táblázat mutatja be.

23. táblázat: Hatásossági eredmények (CA209057)

	nivolumab (n = 292)	docetaxel (n = 290)
Előre meghatározott időközi elemzés Követés: legalább 13,2 hónap		
Teljes túlélés		
Események	190 (65,1%)	223 (76,9%)
Relatív hazard ^a (95,92%-os CI) p-érték ^b		0,73 (0,59; 0,89) 0,0015
Medián (95%-os CI) hónap	12,19 (9,66; 14,98)	9,36 (8,05; 10,68)
Arány (95%-os CI) a 12. hónapban	50,5 (44,6; 56,1)	39,0 (33,3; 44,6)
Megerősített objektív válasz		
(95%-os CI)	56 (19,2%) (14,8; 24,2)	36 (12,4%) (8,8; 16,8)
Esélyhányados (95%-os CI) p-érték		1,68 (1,07; 2,64) 0,0246
Teljes remisszió (CR)	4 (1,4%)	1 (0,3%)
Részleges remisszió (PR)	52 (17,8%)	35 (12,1%)
Állapotstabilizálódás (SD)	74 (25,3%)	122 (42,1%)
A válaszreakció medián időtartama		
Hónap (tartomány)	17,15 (1,8–22,6 ⁺)	5,55 (1,2 ⁺ –15,2 ⁺)
A válaszadásig eltelt medián időtartam		
Hónap (tartomány)	2,10 (1,2–8,6)	2,61 (1,4–6,3)
Progressziómentes túlélés		
Események	234 (80,1%)	245 (84,5%)
Relatív hazard 95%-os CI p-érték		0,92 (0,77; 1,11) 0,3932
Medián (95%-os CI) (hónap)	2,33 (2,17; 3,32)	4,21 (3,45; 4,86)
Arány (95%-os CI) a 12. hónapban	18,5 (14,1; 23,4)	8,1 (5,1; 12,0)

	nivolumab (n = 292)	docetaxel (n = 290)
Felülvizsgált elemzés Követés: legalább 24,2 hónap		
Teljes túlélés^c		
Események	228 (78,1%)	247 (85,1%)
Relatív hazard ^a (95%-os CI)		0,75 (0,63; 0,91)
Arány (95%-os CI) a 24. hónapban	28,7 (23,6; 34,0)	15,8 (11,9; 20,3)
Megerősített objektív válasz (95%-os CI)	19,2% (14,8; 24,2)	12,4% (8,8; 16,8)
A válaszreakció medián időtartama		
Hónap (tartomány)	17,2 (1,8–33,7 ⁺)	5,6 (1,2 ⁺ –16,8)
Progressziómentes túlélés		
Arány (95%-os CI) a 24. hónapban	11,9 (8,3; 16,2)	1,0 (0,2; 3,3)
Felülvizsgált elemzés Követés: legalább 62,7 hónap		
Teljes túlélés^d		
Események	250 (85,6%)	279 (96,2)
Relatív hazard ^a (95%-os CI)		0,70 (0,58; 0,83)
Arány (95%-os CI) a 60. hónapban	14,0 (10,2; 18,3)	2,1 (0,9; 4,4)
Megerősített objektív válasz (95%-os CI)	19,5% (15,1; 24,5)	12,4% (8,8; 16,8)
A válaszreakció medián időtartama		
Hónapok (tartomány)	17,2 (1,8–70,4 ⁺)	5,6 (0,0 ⁺ –33,4)
Progressziómentes túlélés		
Arány (95%-os CI) a 60. hónapban	7,5 (4,5; 11,4)	A betegek mindegyikénél vagy a betegség progrediált, az adatok cenzorálásra kerültek, vagy a követés nem volt lehetséges.

^a Stratifikált arányossági hazard modellből származik.

^b A p-érték a korábbi fenntartó kezelés és a kezelési vonal szerint stratifikált lograng-próbából származik. A megfelelő O'Brien-Fleming-féle hatásossági határérték szignifikancia-szintje 0,0408.

^c Tizenhat beteg (6%), akiket a docetaxel-csoportba randomizáltak (crossover keretében) nivolumab-kezelésre tért át.

^d Tizenhét beteg (6%), akiket a docetaxel-csoportba randomizáltak (crossover keretében) nivolumab-kezelésre tért át.

⁺ Cenzorált megfigyelést jelez.

A tumor mennyiségileg meghatározható PD-L1 expresszióját a nivolumab-csoport betegeinek 79%-ánál és a docetaxel-csoport betegeinek 77%-ánál mérték. A daganatok PD-L1-expressziós szintje a két terápiás csoport között egyensúlyban volt (nivolumab vs. docetaxel) a daganat minden, előre meghatározott PD-L1-expressziós szintjén: $\geq 1\%$ (53% vs. 55%), $\geq 5\%$ (41% vs. 38%) vagy $\geq 10\%$ (37% vs. 35%).

Azok a betegek, akiknél bármely előre meghatározott expressziós szintnél a tumor PD-L1 expresszióját figyelték meg nagyobb valószínűséggel mutattak jobb túlélést a nivolumab-csoportban, mint a docetaxel-csoportban, míg az alacsony PD-L1-expressziójú vagy nem expresszáló tumorú betegeknél a docetaxel melletti túlélés hasonló volt. Az objektív válaszadási arányt (ORR) illetően, a

növekvő PD-L1-expresszió nagyobb objektív válaszadási aránnyal járt. A teljes populációhoz hasonlóan, a válaszreakció medián időtartama nagyobb volt a nivolumab, mint a docetaxel mellett a PD-L1-expressziót nem (18,3 hónap, illetve 5,6 hónap) és a PD-L1-expressziót mutató betegeknél (16,0 hónap, illetve 5,6 hónap).

A 24. táblázat a daganat PD-L1 expressziója alapján foglalja össze az objektív válaszadási arány és a teljes túlélés eredményeit.

24. táblázat: Az objektív válaszadási arány (ORR) és a teljes túlélés (OS) a daganat PD-L1-expressziója alapján (CA209057)

PD-L1-expresszió	nivolumab	docetaxel	
Az objektív válaszadási arány (ORR) a daganat PD-L1 expressziója alapján			
Követés: legalább 13,2 hónap			
			Esélyhányados (95%-os CI)
< 1%	10/108 (9,3%) 95%-os CI: 4,5; 16,4	15/101 (14,9%) 95%-os CI: 8,6; 23,3	0,59 (0,22; 1,48)
≥ 1%	38/123 (30,9%) 95%-os CI: 22,9; 39,9	15/123 (12,2%) 95%-os CI: 7,0; 19,3	3,22 (1,60; 6,71)
≥ 1% – < 10% ^a	6/37 (16,2%) 95%-os CI: 6,2; 32,0	5/44 (11,4%) 95%-os CI: 3,8; 24,6	1,51 (0,35; 6,85)
≥ 10% – < 50% ^a	5/20 (25,0%) 95%-os CI: 8,7; 49,1	7/33 (21,2%) 95%-os CI: 9,0; 38,9	1,24 (0,26; 5,48)
≥ 50% ^a	27/66 (40,9%) 95%-os CI: 29,0; 53,7	3/46 (6,5%) 95%-os CI: 1,4; 17,9	9,92 (2,68; 54,09)
A teljes túlélés (OS) a daganat PD-L1 expressziója alapján			
Követés: legalább 13,2 hónap			
	Az események száma (a betegek száma)		Nem stratifikált relatív házárd (95%-os CI)
< 1%	77 (108)	75 (101)	0,90 (0,66; 1,24)
≥ 1%	68 (123)	93 (123)	0,59 (0,43; 0,82)
≥ 1% – < 10% ^a	27 (37)	30 (44)	1,33 (0,79; 2,24)
≥ 10% – < 50% ^a	11 (20)	26 (33)	0,61 (0,30; 1,23)
≥ 50% ^a	30 (66)	37 (46)	0,32 (0,20; 0,53)
Felülvizsgált elemzés			
Követés: legalább 24,2 hónap			
< 1%	91 (108)	86 (101)	0,91 (0,67; 1,22)
≥ 1%	87 (123)	103 (123)	0,62 (0,47; 0,83)
Felülvizsgált elemzés			
Követés: legalább 62,7 hónap			
<1%	100 (109)	96 (101)	0,87 (0,66; 1,16)
≥1%	96 (122)	119 (123)	0,55 (0,42; 0,73)

^a Post-hoc analízis; az eredményeket az alcsoportok kis mintamérete miatt, valamint azért is óvatosan kell értelmezni, mert az analízis időpontjában a PD-L1 immunhisztokémiai (IHC) 28-8 pharmDx vizsgálat a 10%-os vagy az 50%-os expressziós szinteken analitikailag nem volt validálva.

A nivolumab-karon a betegek nagyobb arányánál észlelték halálozást az első 3 hónapon belül (59/292, 20,2%), mint a docetaxel-karon (44/290, 15,2%). Egy *post-hoc*, előzetes, multivariáns analízis eredményei azt mutatták, hogy a rosszabb prognosztikai jellemzőjű és/vagy agresszív betegségben szenvedő, nivolumabbal kezelt betegeknél, ha az egy alacsonyabb (pl. < 50%) PD-L1-expresszióval vagy annak teljes hiányával társul, az első 3 hónapon belül nagyobb lehet a halálozás kockázata.

Az alcsoporthoz tartozókban a docetaxelhez viszonyítva nem észleltek a túlélésben mutatkozó kedvező hatást a soha nem dohányzó betegeknél, vagy azoknál, akiknek a daganata EGFR-aktiváló mutációkat hordozott. Ugyanakkor a betegek kis száma miatt, ezekből az adatokból nem vonhatók le határozott következtetések.

Malignus pleuralis mesothelioma

A ipilimumabbal kombinált nivolumab randomizált, III. fázisú vizsgálata versus kemoterápia (CA209743)

A 6 hetente 1 mg/ttkg ipilimumabbal kombinált kéthetente 3 mg/ttkg nivolumab biztonságosságát és hatásosságát egy III. fázisú, randomizált, nyílt vizsgálatban értékelték (CA209743). A vizsgálatba szövettani vizsgálattal igazolt és korábban még nem kezelt, epithelioid vagy nem-epithelioid szövettanú malignus pleuralis mesotheliomában szenvedő, 0-ás vagy 1-es ECOG-teljesítményszűrésű és az első vizsgálati terápiát megelőző 14 napon belül palliatív sugárterápiában nem részesült felnőtt (18 éves vagy idősebb) betegeket választottak be. A betegek bevonásánál a tumor PD-L1 státuszát nem vették figyelembe.

A primitív peritonealis, pericardialis, here- vagy tunica vaginalis mesotheliomában, interstitialis tüdőbetegségben, aktív autoimmun betegségben, szisztémás immunszuppressziót igénylő betegségekben és agyi metasztázisban szenvedő betegeket kizárták a vizsgálatból (kivéve, ha a daganatot műtéti úton eltávolították vagy sztereotaxiás sugárterápiával kezelték, és a vizsgálatba való beválasztás előtti 3 hónapon belül a beteg állapota nem romlott). A randomizálást a szövettan (epithelioid versus sarcomatosus vagy kevert szövettani altípusú) és a nem (férfi versus nő) alapján rétegezték.

Összesen 605 beteget randomizáltak, akik vagy ipilimumabbal kombinált nivolumabot (n=303) vagy kemoterápiát (n=302) kaptak. Az ipilimumabbal kombinált nivolumab karban részt vevő betegek kéthetente 3 mg/ttkg nivolumabot kaptak 30 perces intravénás infúzió formájában és hatetente 1 mg/ttkg ipilimumabot 30 perces intravénás infúzió formájában, legfeljebb 2 éven át. A kemoterápiás csoportban lévő betegek legfeljebb 6 ciklusban kaptak kemoterápiát (minden ciklus 21 napos volt). A kemoterápia 75 mg/m² ciszplatinból és 500 mg/m² pemetrexedből vagy 5 AUC-nek megfelelő karboplatinból és 500 mg/m² pemetrexedből állt.

A kezelés a betegség progressziójáig, elfogadhatatlan toxicitás jelentkezéséig vagy legfeljebb 24 hónapig folytatódott. A kezelés a betegség progressziója után is folytatódhatott, ha a beteg klinikailag stabil volt, és a vizsgálóorvos megítélése szerint a kezelésből klinikai előnye származott. A kombinációs terápiát az ipilimumabnak tulajdonítható mellékhatás miatt abbahagyó betegek számára engedélyezték a nivolumab monoterápiával való folytatást. A daganatértékeléseket vizsgálati kezelés első dózisa után hatetente végezték el az első 12 hónapban, majd 12 hetente a betegség progressziójáig vagy a vizsgálati kezelés befejezéséig.

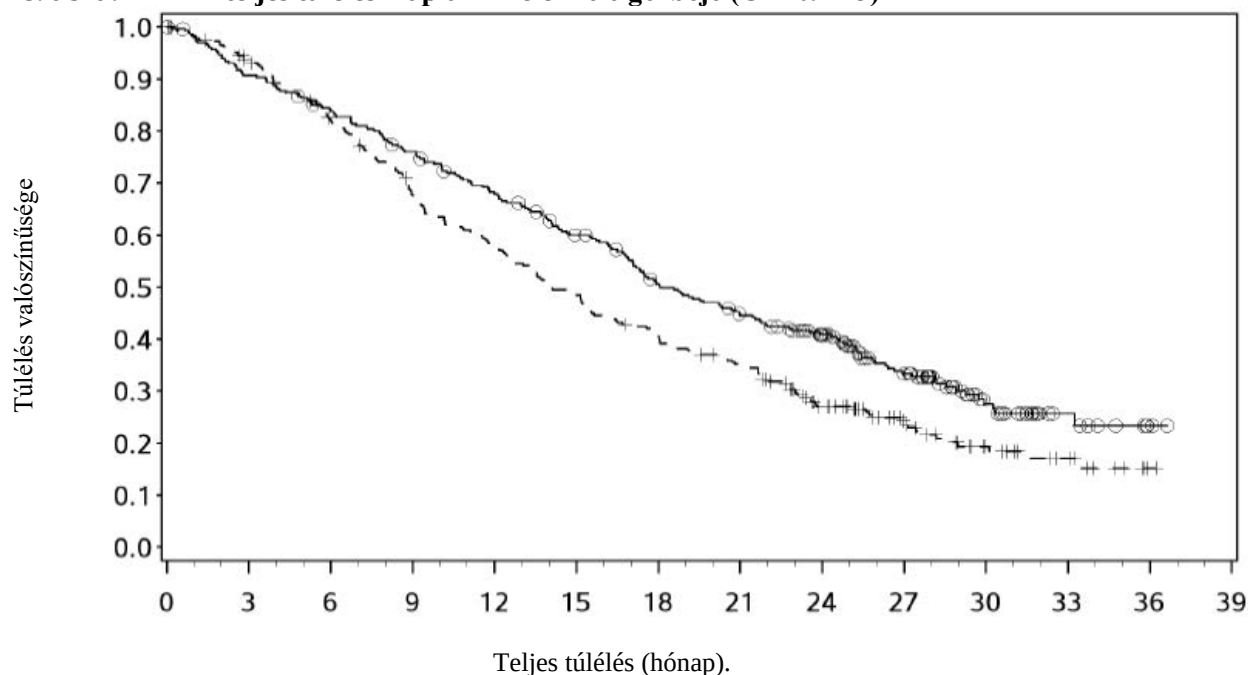
A CA209743 vizsgálat kiindulási jellemzői általában kiegyensúlyozottak voltak az egyes kezelési csoportok között. A medián életkor 69 év volt (tartomány: 25-89); a betegek 72%-a ≥ 65 éves, 26% pedig ≥ 75 éves volt. A betegek többsége fehérbőrű (85%) és férfi (77%) volt. A kiindulási ECOG-teljesítményszűrésű 0 (40%) vagy 1 (60%) volt, a betegek 80%-a PD-L1 $\geq 1\%$, 20%-a pedig a PD-L1 $<1\%$ státuszú volt, 75%-uk epithelioid és 25%-uk nem epithelioid szövettanú volt.

A CA209743 elsődleges hatásossági mutató (elsődleges végpont) az OS volt. A legfontosabb másodlagos hatásossági végpontok a PFS, az ORR és a válasz időtartama voltak, a kezelési módokat nem ismerő, független központi felülvizsgáló (Blinded Independent Central Review, BICR) értékelése alapján, a pleuralis mesothelioma módosított RECIST kritériumait alkalmazva. Ezen másodlagos végpontok leíró elemzését a 25. táblázat mutatja be.

A vizsgálat az OS statisztikailag szignifikáns javulását igazolta az ipilimumabbal kombinált nivolumab karra randomizált betegek esetén, a kemoterápiával összehasonlítva, az előre meghatározott időközi analízis időpontjában, amikor 419 eseményt figyeltek meg (a végleges analízishez tervezett események számának 89%-a). Az OS minimális utánkövetése 22 hónap volt.

A hatásossági eredményeket a 18. ábra és a 25. táblázat mutatja be.

18. ábra: A teljes túlélés Kaplan–Meier-féle görbéje (CA209743)



A veszélyeztetett betegek száma

nivolumab + ipilimumab

303 273 251 226 200 173 143 124 101 65 30 11 2 0

kemoterápia

302 268 233 190 162 136 113 95 62 38 20 11 1 0

---○--- nivolumab + ipilimumab (események: 200/303), medián és 95%-os CI: 18,07 (16,82; 21,45)

---+--- kemoterápia (események: 219/302), medián és 95%-os CI: 14,09 (12,45; 16,23)

25. táblázat: Hatásossági eredmények (CA209743)

	nivolumab + ipilimumab (n = 303)	kemoterápia (n = 302)
Teljes túlélés		
Események	200 (66%)	219 (73%)
Relatív hazard (96,6%-os CI) ^a		0,74 (0,60; 0,91)
Stratifikált lograng p-érték ^b		0,002
Medián (hónap) ^c (95%-os CI)	18,1 (16,8; 21,5)	14,1 (12,5; 16,2)
Arány (95%-os CI) a 24. hónapnál ^c	41% (35,1; 46,5)	27% (21,9; 32,4)
Progressziómentes túlélés		
Események	218 (72%)	209 (69%)
Relatív hazard (95%-os CI) ^a		1,0 (0,82; 1,21)
Medián (hónap) ^c (95%-os CI)	6,8 (5,6; 7,4)	7,2 (6,9; 8,1)

	nivolumab + ipilimumab (n = 303)	kemoterápia (n = 302)
Teljes válaszadási arány	40%	43%
(95%-os CI)	(34,1; 45,4)	(37,1; 48,5)
Teljes válasz (CR)	1,7%	0
Részleges válasz (PR)	38%	43%
A válaszreakció időtartama		
Medián (hónap) ^c	11,0	6,7
(95%-os CI)	(8,1; 16,5)	(5,3; 7,1)

^a Stratifikált Cox-féle arányos kockázati modell alapján.

^b A p-érték az ezen időközti analízisre meghatározott 0,0345 alfaszinttel van összehasonlítva

^c Kaplan-Meier-becslés.

Későbbi szisztémás kezelést a betegek 44,2%-a kapott a kombinációs, illetve 40,7%-a kemoterápiás karon. Későbbi immunterápiát (beleértve az anti-PD-1, anti-PD-L1 és anti-CTLA-4-t is) a betegek 3,3%-a kapott a kombinációs, illetve és 20,2%-a a kemoterápiás karon.

A 26. táblázat az OS, a PFS és az ORR hatásossági eredményeit foglalja össze szövettan szerint, az előre meghatározott alcsoport-elemzésekben.

26. táblázat: Hatásossági eredmények a szövettan alapján (CA209743)

	Epithelioid (n = 471)		Nem-epithelioid (n = 134)	
	nivolumab + ipilimumab (n = 236)	kemoterápia (n = 235)	nivolumab + ipilimumab (n = 67)	kemoterápia (n = 67)
Teljes túlélés				
Események	157	164	43	55
Relatív kockázati (95%-os CI) ^a	0,85 (0,68; 1,06)		0,46 (0,31; 0,70)	
Medián (hónap) (95%-os CI)	18,73 (17,05; 21,72)	16,23 (14,09; 19,15)	16,89 (11,83; 25,20)	8,80 (7,62; 11,76)
Arány (95%-os CI) a 24. hónapnál	41,2 (34,7; 47,6)	31,8 (25,7; 38,1)	39,5 (27,5; 51,2)	9,7 (3,8; 18,9)
Progressziómentes túlélés				
Relatív kockázati (95%-os CI) ^a	1,14 (0,92; 1,41)		0,58 (0,38; 0,90)	
Medián (hónap) (95%-os CI)	6,18 (5,49; 7,03)	7,66 (7,03; 8,31)	8,31 (3,84; 11,01)	5,59 (5,13; 7,16)
Teljes válaszadási arány	38,6%	47,2%	43,3%	26,9%
(95%-os CI) ^b	(32,3; 45,1)	(40,7; 53,8)	(31,2; 56,0)	(16,8; 39,1)
A válaszreakció időtartama	8,44	6,83	24,02	4,21
Medián (hónap) (95%-os CI) ^c	(7,16; 14,59)	(5,59; 7,13)	(8,31; N/A)	(2,79; 7,03)

^a Relatív kockázati a nem stratifikált Cox-féle arányossági kockázati modell alapján.

^b Konfidenciaintervallum a Clopper és Pearson módszer alapján.

^c A medián kiszámítása Kaplan-Meier módszerrel történt

A 27. táblázat az OS, a PFS és az ORR hatásossági eredményeit foglalja össze a daganat PD-L1 kiindulási expressziója alapján az előre meghatározott alcsoport-elemzésekben.

27. táblázat: Hatásossági eredmények a tumor PD-L1-expressziójával (CA209743)

	PD-L1 < 1% (n = 135)		PD-L1 ≥ 1% (n = 451)	
	nivolumab + ipilimumab (n = 57)	kemoterápia (n = 78)	nivolumab + ipilimumab (n = 232)	kemoterápia (n = 219)
Teljes túlélés				
Események	40	58	150	157
Relatív hazard (95%-os CI) ^a	0,94 (0,62; 1,40)		0,69 (0,55; 0,87)	
Medián (hónap) (95%-os CI) ^b	17,3 (10,1; 24,3)	16,5 (13,4; 20,5)	18,0 (16,8; 21,5)	13,3 (11,6; 15,4)
Arány (95%-os CI) a 24. hónapnál	38,7 (25,9; 51,3)	24,6 (15,5; 35,0)	40,8 (34,3; 47,2)	28,3 (22,1; 34,7)
Progressziómentes túlélés				
Relatív hazard (95%-os CI)	1,79 (1,21; 2,64)		0,81 (0,64; 1,01)	
Medián (hónapok) (95%-os CI) ^b	4,1 (2,7; 5,6)	8,3 (7,0; 11,1)	7,0 (5,8; 8,5)	7,1 (6,2; 7,6)
Teljes válaszadási arány				
(95%-os CI) ^c	21,1% (11,4; 33,9)	38,5% (27,7; 50,2)	43,5% (37,1; 50,2)	44,3% (37,6; 51,1)

^a Relatív hazard a nem stratifikált Cox-féle arányossági hazard modell alapján.

^b A medián kiszámítása a Kaplan–Meier-módszerrel történt.

^c Konfidencia intervallum a Clopper és Pearson módszer alapján.

Összesen 157, ≥ 75 éves életkorú MPM beteget választottak be a CA209743 vizsgálatba (78 beteget a ipilimumabbal kombinált nivolumab karba, 79 beteget pedig a kemoterápiás karba. Az OS-re vonatkozóan a megfigyelt HR 1,02 (95%-os CI: 0,70; 1,48) volt a ipilimumabbal kombinált nivolumab karban a kemoterápiával összehasonlítva, ezen a vizsgálati alcsoporton belül. A súlyos mellékhatások aránya és a mellékhatások miatti kezelésképtelenség aránya igazoltan magasabb volt a 75 éves vagy annál idősebb betegeknél, összehasonlítva az összes olyan beteggel, aki ipilimumabbal kombinált nivolumab kaptak (lásd 4.8 pont). Ezen alcsoportelemzés feltáró jellege miatt azonban határozott következtetések nem vonhatók le.

Vesesejtes carcinoma

Randomizált, III. fázisú vizsgálat, monoterápiában alkalmazott nivolumab versus everolimusz (CA209025)

A világossejtes komponensű előrehaladott vesesejtes carcinoma kezelésére monoterápiában adott 3 mg/ttkg nivolumab biztonságosságát és hatásosságát egy III. fázisú, randomizált, nyílt elrendezésű vizsgálatban (CA209025) értékelték. A vizsgálatba olyan (18 éves vagy idősebb) betegek vettek részt, akiknél a betegség progresszióját tapasztalták 1 vagy 2, angiogenezist gátló terápiás rezsim alatt vagy után, de nem kaptak korábban összesen 3-nál több szisztémás terápiás rezsimet. A betegek Karnofsky-féle teljesítmény pontszámának (Karnofsky Performance Score – KPS) ≥ 70% kellett lennie. A vizsgálatban a betegek a tumor PD-L1 státuszától függetlenül vettek részt. Azokat a betegeket, akiknek a körelőzményében vagy a vizsgálattal egyidejűleg agyi metastasisok, egy emlős rapamicin-célpont (mammalian target of rapamycin – mTOR) inhibitorral végzett kezelés, aktív autoimmun betegség vagy szisztémás immunszuppressziót igénylő betegségek voltak jelen, kizárták a vizsgálatból.

Összesen 821 beteget randomizáltak, akik vagy 3 mg/ttkg, intravénásan 60 perc alatt beadott nivolumabot kaptak minden 2. héten (n = 410), vagy everolimuszt napi 10 mg-os dózisban, szájon át

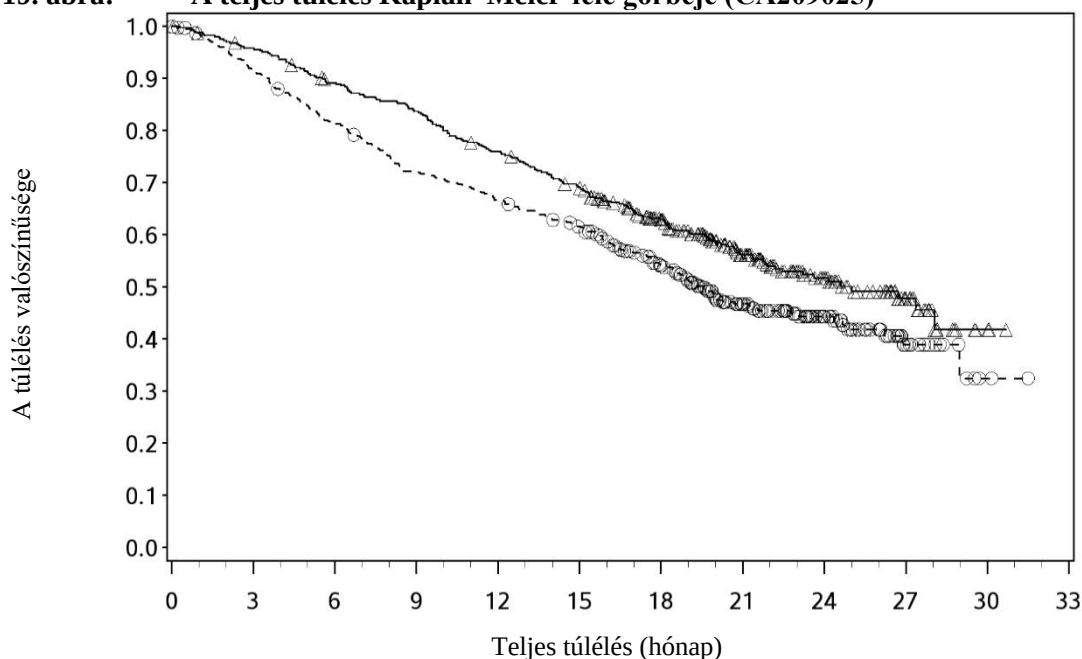
(n = 411). A kezelést addig folytatták, amíg kedvező klinikai hatás volt észlelhető, vagy amikortól a kezelés már nem volt tovább tolerálható. Az első daganat-értékeléseket 8 héttel a randomizáció után végezték, majd az első évben 8 hetente, azt követően pedig 12 hetente folytatták a betegség progressziójáig vagy a kezelés abbahagyásáig, attól függően, hogy melyik következett be később. A daganat-értékeléseket a kezelés abbahagyása után is folytatták azoknál a betegeknél, akik a betegség progressziójától eltérő, egyéb okok miatt hagyták abba a kezelést. A kezdeti, a vizsgálatot végző által a RECIST 1.1 verziójának kritériumai alapján definiált progresszió utáni kezelés akkor volt megengedett, ha a betegnél a vizsgálatot végző által meghatározott kedvező klinikai hatás, és a vizsgálati készítménnyel szembeni tolerancia mutatkozott. Az elsődleges hatásossági végpont mértéke a teljes túlélés (OS) volt. A másodlagos hatásossági értékelésbe a vizsgálatot végző által értékelt objektív válaszadási arány (ORR) és a progressziómentes túlélés (PFS) tartozott.

A betegek jellemző tulajdonságai a vizsgálat megkezdésekor általában egyensúlyban voltak a két csoportban. A medián életkor 62 év volt (tartomány: 18–88) 40%-uk ≥ 65 éves és 9%-uk ≥ 75 éves volt. A betegek többsége férfi (75%) és fehérbőrű (88%) volt, az összes, Memorial Sloan Kettering Cancer Center (MSKCC) féle kockázati csoport képviseltette magát, és a betegek 34%-ánál, illetve 66%-ánál volt a kiindulási Karnofsky-féle teljesítménypontszám (KPS) sorrendben 70–80%, és 90–100% között. A betegek többségét (72%) egyetlen angiogenezist gátló kezeléssel kezelték korábban. A kezdeti diagnózistól a randomizációig eltelt medián időtartam mind a nivolumab-, mind az everolimusz-csoportban 2,6 év volt. A kezelés medián időtartama 5,5 hónap volt (tartomány: 0–29,6+ hónap) a nivolumabbal kezelt betegeknél, és 3,7 hónap volt (tartomány: 6 nap–25,7+ hónap) az everolimusszal kezelt betegeknél.

A nivolumabot a progressziót követően a betegek 44%-ánál folytatták.

A teljes túlélés Kaplan-Meier-féle görbéit a 19. ábra mutatja be.

19. ábra: A teljes túlélés Kaplan-Meier-féle görbéje (CA209025)



A veszélyeztetett betegek száma

Nivolumab											
410	389	359	337	305	275	213	139	73	29	3	0
Everolimusz											
411	366	324	287	265	241	187	115	61	20	2	0

—△— Nivolumab 3 mg/ttkg (események: 183/410), medián és 95%-os CI: 25,00 (21,75; nem elérhető)
 ---○--- Everolimusz 10 mg (események: 215/411), medián és 95%-os CI: 19,55 (17,64; 23,06)

A vizsgálat az előre meghatározott időközi analízis időpontjában, amikor 398 eseményt figyeltek meg (a végső analízishez tervezett események számának 70%-a), a teljes túlélés statisztikailag szignifikáns javulását igazolta a nivolumabra randomizált betegeknek, az everolimuszhoz képest (28. táblázat és 19. ábra). A teljes túlélésben mutatkozó előny a PD-L1-expressziós szintre való tekintet nélkül megfigyelhető volt.

A hatásossági eredményeket a 28. táblázat mutatja be.

28. táblázat: Hatásossági eredmények (CA209025)

	nivolumab (n = 410)	everolimusz (n = 411)
Teljes túlélés		
Események	183 (45%)	215 (52%)
Relatív hazard	0,73	
98,52%-os CI	(0,57; 0,93)	
p-érték	0,0018	
Medián (95%-os CI)	25,0 (21,7; NE)	19,6 (17,6; 23,1)
Ráta (95%-os CI)		
A 6. hónapban	89,2 (85,7; 91,8)	81,2 (77,0; 84,7)
A 12. hónapban	76,0 (71,5; 79,9)	66,7 (61,8; 71,0)
Objektív válaszadás	103 (25,1%)	22 (5,4%)
(95%-os CI)	(21,0; 29,6)	(3,4; 8,0)
Esélyhányados (95%-os CI)	5,98 (3,68; 9,72)	
p-érték	< 0,0001	
Teljes remisszió (CR)	4 (1,0%)	2 (0,5%)
Részleges remisszió (PR)	99 (24,1%)	20 (4,9%)
Állapotstabilizálódás (SD)	141 (34,4%)	227 (55,2%)
A válaszadás medián időtartama		
Hónap (tartomány)	11,99 (0,0–27,6 ⁺)	11,99 (0,0 ⁺ –22,2 ⁺)
A válaszadásig eltelt medián időtartam		
Hónap (tartomány)	3,5 (1,4–24,8)	3,7 (1,5–11,2)
Progressziómentes túlélés		
Események	318 (77,6%)	322 (78,3%)
Relatív hazard	0,88	
95%-os CI	(0,75; 1,03)	
p-érték	0,1135	
Medián (95%-os CI)	4,6 (3,71; 5,39)	4,4 (3,71; 5,52)

^{+,**} Cenzorált megfigyelést jelez.

NE = nem becsülhető

Az objektív válaszadás megjelenéséig eltelt medián időtartama 3,5 hónap volt (tartomány: 1,4–24,8 hónap) a nivolumab-kezelés elkezdése után. Negyvenkilenc (47,6%) reszpondernek volt folyamatban lévő válaszreakciója, melynek időtartama 0,0–27,6⁺ hónap közé esett.

A teljes túlélést a betegséggel összefüggő tüneteknek és a nem betegség-specifikus életminőségnek az idő múlásával összefüggő javulása kísérhette, amelyet a Functional Assessment of Cancer Therapy-Kidney Symptom Index-Disease Related Symptoms (FKSI-DRS) és az EuroQoL EQ-5D

értékes és megbízható skáláival értékelték. A tünetek nyilvánvalóan jelentős javulása (MID = 2 pontos változás a FCSI-DRS pontszámában; $p < 0,001$) és a javulásig eltelt idő (relatív hazard = 1,66 (1,33; 2,08), $p < 0,001$) szignifikánsan jobbak voltak a nivolumab-karon lévő betegek esetén. Miközben a vizsgálat mindkét karja aktív kezelést kapott, az életminőségi adatokat, a vizsgálat nyílt elrendezésével összefüggésében, óvatosan kell értelmezni.

III.b/IV. fázisú biztonságossági vizsgálat (CA209374)

További biztonságossági és leíró hatásossági adatok állnak rendelkezésre a CA209374-es nyílt, III.b/IV. fázisú biztonságossági vizsgálatból, amelyben előrehaladott vagy metasztatikus vesesejtes carcinomában szenvedő betegek ($n = 142$) nivolumab monoterápiában részesültek (minden 2. héten 240 mg) beleértve 44 nem világossejtes szövettanú beteget is.

A megközelítőleg 16,7 hónapos minimális követési idő mellett az objektív válaszadási arány (ORR) és a válaszadás medián időtartama sorrendben 13,6% és 10,2 hónap volt a nem világossejtes szövettanú betegekénél. Klinikai aktivitás a PD-L1-expressziós szinttől függetlenül megfigyelhető volt.

Az ipilimumabbal kombinált nivolumab vs. szunitinib randomizált, III. fázisú vizsgálata (CA209214)

Az előrehaladott/metastaticus RCC kezelésére adott 1 mg/ttkg ipilimumabbal kombinált 3 mg/ttkg nivolumab biztonságosságát és hatásosságát egy III. fázisú, randomizált, nyílt elrendezésű vizsgálatban (CA209214) értékelték. A vizsgálatba előzőleg nem kezelt (18 éves vagy annál idősebb), előrehaladott vagy metastaticus, világossejtes komponenssel rendelkező, vesesejtes carcinomában szenvedő betegeket vontak be. Az elsődleges hatásossági populációba azokat az intermedier/rossz prognózisú betegeket vonták be, akiknél a 6 prognosztikus kockázati tényezőtől legalább 1 vagy több tényező állt fenn az International Metastatic RCC Database Consortium (IMDC) kritériumai alapján (a vesesejtes carcinoma elsődleges diagnózisától számított kevesebb mint egy év telt el a randomizálásig, a Karnofsky-féle teljesítménypontszáma (Karnofsky Performance Score – KPS) $< 80\%$, a hemoglobinszint a normálérték alsó határa alatt, a korrigált kalciumszint 10 mg/dl-nél magasabb, a thrombocytaszám a normálérték felső határánál magasabb, és az abszolút neutrofilszám a normálérték felső határánál magasabb). A vizsgálatban a betegek a tumor PD-L1-státuszától függetlenül vettek részt. Azokat a betegeket, akiknek a Karnofsky-féle teljesítménypontszáma $< 70\%$ és azokat, akiknél a vizsgálattal egyidejűleg, vagy a kórelőzményükben agyi metastasis, aktív autoimmun betegség vagy szisztémás immunosuppressziót igénylő betegségük volt, kizárták a vizsgálatból. A betegeket az IMDC prognosztikai pontszám és a régió szerint stratifikálták.

Összesen 1096 beteget randomizáltak a vizsgálatba, akik közül 847 intermedier/rossz prognózisú RCC-ban szenvedő beteg volt, akik vagy 1 mg/ttkg intravénásan 30 perc alatt beadott ipilimumabbal kombinált, intravénásan 60 perc alatt beadott 3 mg/ttkg nivolumabot kaptak minden 3. héten, 4 dózisban, majd ezt követően monoterápiában adott, 3 mg/ttkg nivolumab-kezelésben részesültek kéthetente ($n = 425$), vagy szunitinibet kaptak napi 50 mg-os dózisban, szájon át 4 hétig, utána 2 hetes szünettel ciklusonként ($n = 422$). A kezelést addig folytatták, amíg kedvező klinikai hatás volt észlelhető, vagy amikortól a kezelés már nem volt tovább tolerálható. Az első daganatértékeléseket 12 héttel a randomizáció után végezték, majd 6 hetente folytatták az első évben, azt követően pedig 12 hetente a betegség progressziójáig vagy a kezelés abbahagyásáig, attól függően, hogy melyik következett be később. A vizsgáló által, a kezdeti értékhez viszonyított, a RECIST 1.1 verziója alapján értékelt progresszió utáni kezelés akkor volt megengedett, ha a betegnél a vizsgálatot végző által meghatározott kedvező klinikai hatás és a vizsgálati készítménnyel szembeni tolerancia mutatkozott. Az elsődleges hatásossági végpont mértéke a BICR által meghatározott teljes túlélés (OS), objektív válaszadási arány (ORR) és a progressziómentes túlélés (PFS) volt az intermedier/rossz prognózisú betegekénél.

A kiindulási betegjellemzők általában egyensúlyban voltak a két csoport között. A medián életkor 61 év volt (tartomány: 21–85), 38%-uk ≥ 65 éves, és 8%-uk ≥ 75 éves volt. A betegek többsége férfi (73%) és fehérbőrű (87%) volt, és a betegek 31%-ánál, illetve 69%-ánál volt a kiindulási KPS sorrendben 70–80% és 90–100% között. A kezdeti diagnózistól a randomizációig eltelt medián időtartam mind az 1 mg/ttkg ipilimumabbal kombinált 3 mg/ttkg nivolumab, mind a szunitinib csoportban 0,4 év volt. A kezelés medián időtartama 7,9 hónap volt (tartomány: 1 nap–21,4+ hónap) az ipilimumabbal kombinált nivolumabbal kezelt betegekénél, és 7,8 hónap (tartomány: 1 nap–

20,2+ hónap) a szunitinibbel kezelt betegekénél. Az ipilimumabbal kombinált nivolumabot a progressziót követően a betegek 29%-ánál folytatták.

Az intermedier/rossz prognózisú betegek esetében a hatásossági eredményeket a 29. táblázat (elsődleges elemzés legalább 17,5 hónapos utánkövetési idővel és minimum 60 hónapos utánkövetési idővel) és a 20. ábra (minimum 60 hónapos utánkövetési idő) mutatja be.

A minimum 60 hónapos utánkövetés mellett végzett további leíró elemzés OS-eredményei az eredeti elsődleges elemzéssel összhangban lévő eredményeket mutatnak.

29. táblázat: Hatásossági eredmények az intermedier/rossz prognózisú betegek esetén (CA209214)

	nivolumab + ipilimumab (n = 425)	szunitinib (n = 422)
Elsődleges elemzés minimális utánkövetés: 17,5 hónap		
Teljes túlélés		
Események	140 (33%)	188 (45%)
Relatív hazard ^a	0,63	
99,8%-os CI	(0,44; 0,89)	
p-érték ^{b, c}	< 0,0001	
Medián (95%-os CI)	NE (28,2; NE)	25,9 (22,1; NE)
Arány (95%-os CI)		
A 6. hónapban	89,5 (86,1; 92,1)	86,2 (82,4 89,1)
A 12. hónapban	80,1 (75,9; 83,6)	72,1 (67,4; 76,2)
Progressziómentes túlélés		
Események	228 (53,6%)	228 (54,0%)
Relatív hazard ^a	0,82	
99,1%-os CI	(0,64; 1,05)	
p-érték ^{b,h}	0,0331	
Medián (95%-os CI)	11,6 (8,71; 15,51)	8,4 (7,03; 10,81)
Megerősített objektív válasz (BICR)		
(95%-os CI)	(36,9; 46,5)	(22,4; 31,0)
ORR különbség (95%-os CI) ^d	16,0 (9,8; 22,2)	
p-érték ^{e,f}	< 0,0001	
Teljes remisszió (CR)	40 (9,4%)	5 (1,2%)
Részleges remisszió (PR)	137 (32,2%)	107 (25,4%)
Állapotstabilizálódás (SD)	133 (31,3%)	188 (44,5%)
A válasz medián időtartama^g		
Hónapok (tartomány)	NE (1,4 ⁺ –25,5 ⁺)	18,17 (1,3 ⁺ –23,6 ⁺)
A válasz megjelenéséig eltelt medián időtartam		
Hónap (tartomány)	2,8 (0,9–11,3)	3,0 (0,6–15,0)

	nivolumab + ipilimumab (n = 425)	szunitinib (n = 422)
Aktualizált elemzés* minimális utánpótlás: 60 hónap		
Teljes túlélés		
Események	242 (57%)	282 (67%)
Relatív hazard ^a	0,68	
95%-os CI	(0,58; 0,81)	
Medián (95%-os CI)	46,95 (35,35; 57,43)	26,64 (22,08; 33,54)
Arány (95%-os CI)		
24. hónapnál	66,3 (61,5; 70,6)	52,4 (47,4; 57,1)
36. hónapnál	54,6 (49,7; 59,3)	43,7 (38,7; 48,5)
48. hónapnál	49,9 (44,9; 54,6)	35,8 (31,1; 40,5)
60. hónapnál	43,0 (38,1; 47,7)	31,3 (26,8; 35,9)
Progressziómentes túlélés		
Események	245 (57,6%)	253 (60,0%)
Relatív hazard ^a	0,73	
95%-os CI	(0,61; 0,87)	
Medián (95%-os CI)	11,6 (8,44; 16,63)	8,3 (7,03; 10,41)
Megerősített objektív válasz (BICR)		
	179 (42,1%)	113 (26,8%)
(95%-os CI)	(37,4; 47,0)	(22,6; 31,3)
Objektív válaszadási arány (ORR)	16,2 (10,0; 22,5)	
különbsége (95%-os CI) ^{d,e}		
Teljes remisszió (CR)	48 (11,3%)	9 (2,1%)
Részleges remisszió (PR)	131 (30,8%)	104 (24,6%)
Állapotstabilizálódás (SD)	131 (30,8%)	187 (44,3%)
A válaszir medián időtartama^g		
Hónapok (tartomány)	NE (50,89–NE)	19,38 (15,38–25,10)
A válasz megjelenéséig eltelt medián időtartam		
Hónapok (tartomány)	2,8 (0,9–35,0)	3,1 (0,6–23,6)

^a Stratifikált arányossági hazard modell alapján.

^b Stratifikált lograng-próba alapján.

^c A p-érték 0,002 alfaszinttel van összehasonlítva a statisztikai szignifikancia elérése érdekében.

^d Rétegekre korrigált különbség.

^e A rétegzett DerSimonian-Laird teszt alapján.

^f A p-érték 0,001 alfaszinttel van összehasonlítva a statisztikai szignifikancia elérése érdekében.

^g A számítás Kaplan-Meier-féle módszerrel történt.

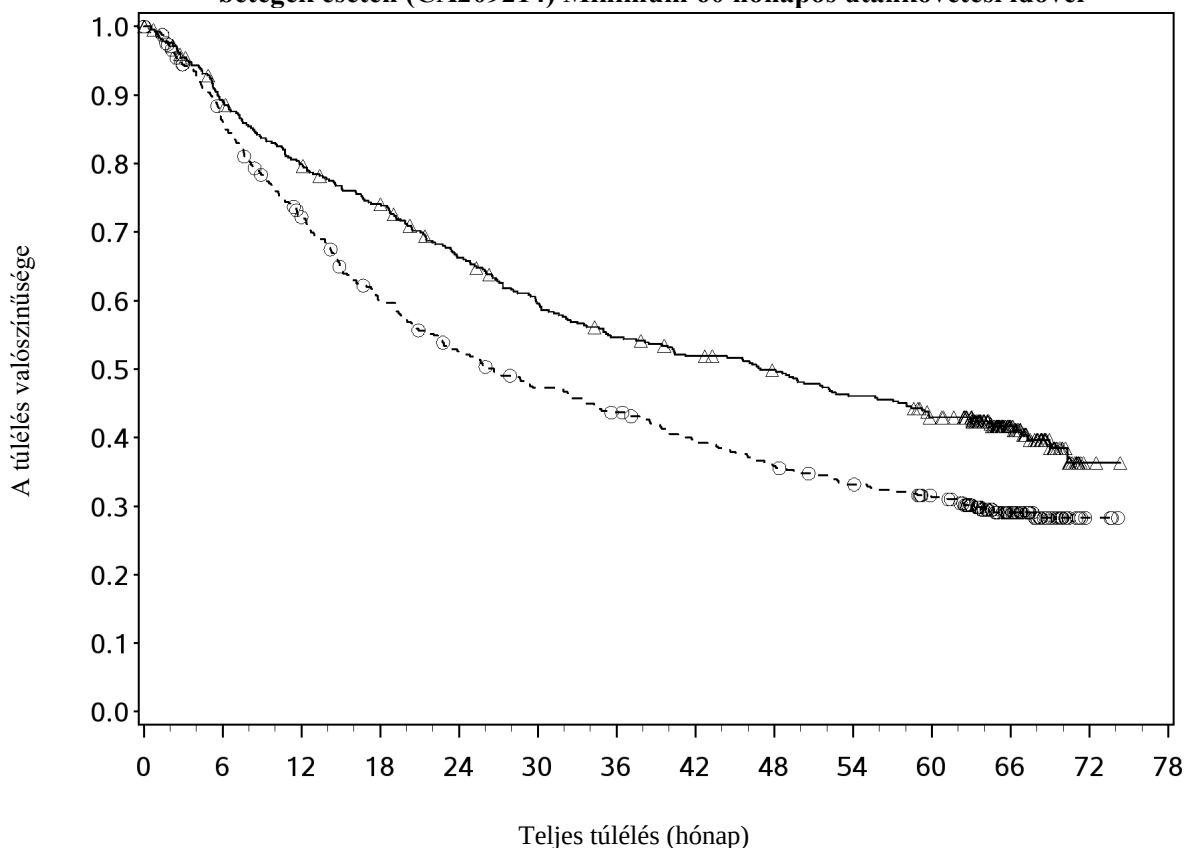
^h A p-érték 0,009 alfaszinttel van összehasonlítva a statisztikai szignifikancia elérése érdekében.

^{„+”} Cenzorált megfigyelést jelez.

NE = nem becsülhető

* Leíró elemzés az adatbázis lezárása alapján: 2021. febr. 26.

20. ábra: A teljes túlélés Kaplan–Meier-féle görbéi az intermedier/rossz prognózisú betegek esetén (CA209214) Minimum 60 hónapos utánkövetési idővel



A kockázatnak kitett betegek száma

nivolumab + ipilimumab

425 372 332 306 270 241 220 207 196 181 163 79 2 0

szunitinib

422 353 291 237 206 184 169 151 137 125 112 58 3 0

—△— nivolumab + ipilimumab (események: 242/425), medián és 95,0%-os CI: 46,95 (35,35; 57,43)

--○-- szunitinib (események: 282/422), medián és 95,0%-os CI: 26,64 (22,08; 33,54)

Az OS aktualizált leíró elemzésére akkor került sor, amikor minden betegnél legalább 24 hónapig tartott az utánkövetés. Az elemzés időpontjában a relatív hazard 0,66 (99,8%-os CI: 0,48; 0,91) volt 166/425 eseménnyel a kombinációs és 209/422 eseménnyel a szunitinib-karon. Az intermedier/rossz prognózisú betegeknél az ipilimumabbal kombinációban alkalmazott nivolumab-karon a teljes túlélésben előnyt figyeltek meg a szunitinibhez képest, a PD-L1-expressziós szintre való tekintet nélkül. A tumor-PD-L1-et $\geq 1\%$ -ban expresszálók esetén a medián OS-t az ipilimumabbal kombinált nivolumab-kezeléssel nem érték el, a szunitinib-karon pedig 19,61 hónap volt (HR = 0,52; 95%-os CI: 0,34; 0,78). A tumor-PD-L1-et $< 1\%$ -ban expresszálók esetén a medián OS az ipilimumabbal kombinált nivolumab-karon 34,7 hónap, a szunitinib-karon pedig 32,2 hónap volt (HR = 0,70; 95%-os CI: 0,54; 0,92).

A CA209214 vizsgálatba 249 jó prognózisú beteget is randomizáltak az IMDC kritériumoknak megfelelően, az ipilimumabbal kombinált nivolumab- (n = 125) vagy a szunitinib- (n = 124) karba. Ezeket a betegeket az elsődleges hatásossági populáció értékelésébe nem vonták be. A jó prognózisú betegeknél, minimum 24 hónapos utánkövetés mellett, az OS relatív hazard értéke az ipilimumabbal kombinált nivolumab-karon a szunitinib-karhoz viszonyítva 1,13 volt (95%-os CI: 0,64; 1,99; p = 0,6710). Minimum 60 hónapos utánkövetés mellett az OS HR-értéke 0,94 volt (95%-os CI: 0,65; 1,37).

Az ipilimumabbal kombinált nivolumab első vonalbeli alkalmazásával kapcsolatban a kizárólag nem világossejtes szövettanú RCC esetén nincs adat.

A ≥ 75 éves betegcsoport az intermedier/rossz prognózisú betegek csoportjának 8%-át tette ki a CA209214 vizsgálatban, és ebben az alcsoportban az ipilimumabbal kombinált nivolumab számszerűen kisebb hatással volt a teljes túlélésre minimum 17,5 hónapos utánkövetés mellett (HR = 0,97; 95%-os CI: 0,48; 1,95), mint a teljes populációban. Az alcsoport kis betegszáma miatt nem lehet végleges következtetéseket levonni ezekből az adatokból.

Kabozantinibbel kombinált nivolumab vs. szunitinib randomizált, III. fázisú vizsgálata (CA2099ER)

Az előrehaladott/metasztatikus RCC első vonalbeli kezelésére a 40 mg kabozantinibbel kombinált 240 mg nivolumab biztonságosságát és hatásosságát egy III. fázisú, randomizált, nyílt elrendezésű vizsgálatban értékelték (CA2099ER). A vizsgálatban előrehaladott vagy metasztatikus, világossejtes komponenssel rendelkező vesecarcinómában szenvedő betegek (18 éves vagy idősebb) vettek részt, a Karnofsky-féle teljesítménypontszám (Karnofsky Performance Status, KPS) $\geq 70\%$, és a RECIST v1.1 szerint mérhető betegségük volt, a PD-L1 státuszuktól vagy az IMDC kockázati csoportjuktól függetlenül. Azokat a betegeket, akik autoimmun betegségben vagy egyéb, szisztémás immunszuppressziót igénylő betegségben szenvedtek, akik előzőleg anti-PD-1, anti-PD-L1, anti-PD-L2, anti-CD137 vagy anti-CTLA-4 antitest-terápiában részesültek, akiknél a vérnyomáscsökkentő kezelés ellenére nem megfelelően kontrollált hypertonia állt fenn, aktív agyi metastasisaik voltak, illetve nem megfelelően kontrollált mellékvesekéreg-elégtelenségben szenvedtek, kizárták a vizsgálatból. A betegeket az IMDC prognosztikai pontszám, a tumor PD-L1-expressziója és a régió szerint stratifikálták.

Összesen 651 beteget randomizáltak, akik napi egyszeri per os adott 40 mg kabozantinibbel kombinált 240 mg nivolumabot (n = 323) kaptak intravénásan minden 2. héten vagy szunitinibet (n = 328) kaptak napi 50 mg-os dózisban, szájon át 4 hétig, utána 2 hetes szünettel. A kezelést a betegség progressziójáig vagy elfogadhatatlan toxicitás jelentkezéséig folytatták, a nivolumab legfeljebb 24 hónapig történő alkalmazásával. A vizsgáló által, a kezdeti értékhez viszonyított, a RECIST 1.1 verziója alapján értékelt progresszió utáni kezelés akkor volt megengedett, ha a betegnél a vizsgáló által meghatározott kedvező klinikai hatás jelentkezett és a vizsgáló úgy ítélte meg, hogy a beteg jól tolerálta a vizsgálati készítményt. A kiindulás utáni első tumorértékelést a randomizációt követő 12. héten (± 7 nap) végezték el. Az ezt követő tumorértékeléseket a 60. hétig 6 hetente (± 7 nap), majd a kezelési módokat nem ismerő, független központi felülvizsgáló (Blinded Independent Central Review, BICR) által megerősített radiológiai progresszióig 12 hetente (± 14 nap) végezték. Az elsődleges hatásossági végpont a BICR által meghatározott progressziómentes túlélés (PFS) volt. A további hatásossági mutatók közé tartozott az OS és az ORR, mint kulcsfontosságú másodlagos végpontok.

A kiindulási jellemzők általában egyensúlyban voltak a két csoport között. A medián életkor 61 év volt (tartomány: 28–90), 38,4%-uk ≥ 65 éves és 9,5%-uk ≥ 75 éves volt. A betegek többsége férfi (73,9%) és fehérbőrű (81,9%) volt. A betegek nyolc százaléka ázsiai volt, és a betegek 23,2%-ánál, illetve 76,5%-ánál volt a kiindulási KPS sorrendben 70–80%, és 90–100% között. A betegek IMDC kockázati kategóriák szerinti megoszlása: 22,6% jó, 57,6% intermedier és 19,7% rossz prognózisú. A tumor PD-L1-expressziója szempontjából a betegek 72,5%-ánál a PD-L1-expresszió $< 1\%$ vagy nem meghatározható, valamint 24,9%-uknál a PD-L1 expresszió $\geq 1\%$ volt. A betegek 11,5%-ánál sarcomatoid jellegű tumorok voltak jelen. A kezelés medián időtartama 14,26 hónap volt (tartomány: 0,2–27,3 hónap) a nivolumabbal és kabozantinibbel kezelt betegeknél, és 9,23 hónap volt (tartomány: 0,8–27,6 hónap) a szunitinibbel kezelt betegeknél.

A vizsgálat statisztikailag szignifikáns előnyt igazolt a PFS, az OS és az ORR vonatkozásában a kabozantinibbel kombinált nivolumabra randomizált betegeknél a szunitinibbel összehasonlítva. Az elsődleges elemzésből származó hatásossági eredményeket (legalább 10,6 hónapos és medián 18,1 hónapos utánkövetés) a 30. táblázat mutatja be.

30. táblázat: Hatásossági eredmények (CA2099ER)

	nivolumab + kabozantinib (n = 323)	szunitinib (n = 328)
Progressziómentes túlélés		
Események	144 (44,6%)	191 (58,2%)
Relatív hazard ^a	0,51	
95%-os CI	(0,41; 0,64)	
p-érték ^{b, c}	< 0,0001	
Medián (95%-os CI) ^d	16,59 (12,45; 24,94)	8,31 (6,97; 9,69)
Teljes túlélés		
Események	67 (20,7%)	99 (30,2%)
Relatív hazard ^a	0,60	
98,89%-os CI	(0,40; 0,89)	
p-érték ^{b, c, e}	0,0010	
Medián (95%-os CI)	N.E.	N.E. (22,6; N.E.)
Arány (95%-os CI)		
a 6. hónapban	93,1 (89,7; 95,4)	86,2 (81,9; 89,5)
Megerősített objektív válasz (BICR)		
(95%-os CI) ^f	(50,1; 61,2)	(22,4; 32,3)
ORR különbség (95%-os CI) ^g	28,6 (21,7; 35,6)	
p-érték ^h	< 0,0001	
Teljes válasz (CR)	26 (8,0%)	15 (4,6%)
Részleges válasz (PR)	154 (47,7%)	74 (22,6%)
Stabil betegség (SD)	104 (32,2%)	138 (42,1%)
A válaszadásadás medián időtartama^d		
Hónap (tartomány)	20,17 (17,31; N.E.)	11,47 (8,31; 18,43)

A válaszadásig eltelt medián időtartam

Hónap (tartomány)	2,83 (1,0–19,4)	4,17 (1,7–12,3)
^a	Stratifikált Cox-féle arányos hazard modell. A relatív hazard a nivolumab–kabozantinib-kombinációnak a szunitinibhez viszonyított aránya.	
^b	Az IMDC prognosztikai kockázati pontszám (0, 1–2, 3–6), a PD-L1-tumorexpresszió ($\geq 1\%$ versus $< 1\%$ vagy nem meghatározható) és a régió (USA/Kanada/Nyugat-Európa/Észak-Európa, a világ többi országa) alapján stratifikált logrank-próba, az IRT-ben rögzítettek szerint.	
^c	A stratifikált rendszeres logrank-próbából származó kétoldalas p-értékek.	
^d	Kaplan–Meier-becslés alapján.	
^e	A statisztikai szignifikancia határértéke: p-érték $< 0,0111$.	
^f	CI-érték a Clopper–Pearson-módszer alapján.	
^g	Az objektív válaszarányban megfigyelt, rétegekre korrigált különbség (nivolumab + kabozantinib – szunitinib) a DerSimonian–Laird-módszer alapján.	
^h	A CMH-próbából származó kétoldalas p-érték.	

NE = nem becsülhető

A PFS elsődleges elemzése magába foglalta az új daganatellenes kezelés cenzorálását is (30. táblázat). Az új daganatellenes kezelés cenzorált, illetve nem cenzorált PFS-eredményei konzisztensek voltak.

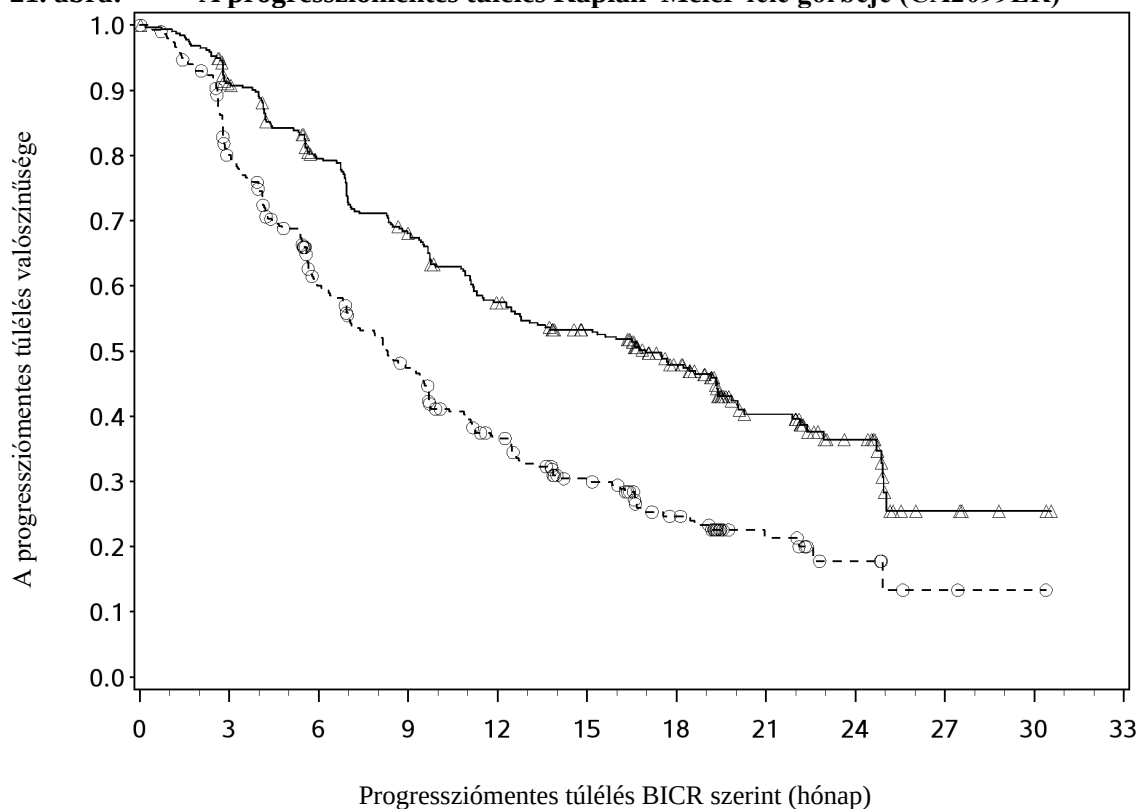
A kabozantinibbel kombinált nivolumab-karon PFS-előnyt figyeltek meg a szunitinibbel szemben, függetlenül az IMDC kockázati kategóriától. A jó prognózisú csoportban a medián PFS-t nem érték el a kabozantinibbel kombinált nivolumab-karon; a medián PFS 12,81 hónap volt a szunitinib-karon (HR = 0,60; 95%-os CI: 0,37–0,98). Az intermediér prognózisú csoportban a medián PFS a kabozantinibbel kombinált nivolumab-karon 17,71 hónap, illetve a szunitinib-karon 8,38 hónap volt (HR = 0,54; 95%-os CI: 0,41–0,73). A rossz prognózisú csoportban a medián PFS a kabozantinibbel

kombinált nivolumab-karon 12,29 hónap, és a szunitinib-karon 4,21 hónap volt (HR = 0,36; 95%-os CI: 0,23–0,58).

A kabozantinibbel kombinált nivolumab-karon PFS-előnyt figyeltek meg a szunitinibbel szemben, a tumor PD-L1 expressziójától függetlenül. A tumor PD-L1 expresszió $\geq 1\%$ esetén a medián PFS a kabozantinibbel kombinált nivolumab-karon 13,08 hónap, illetve a szunitinib-karon 4,67 hónap volt (HR = 0,45; 95%-os CI: 0,29–0,68). A tumor PD-L1 expresszió $< 1\%$ esetén a medián PFS a kabozantinibbel kombinált nivolumab-karon 19,84 hónap, a szunitinib-karon 9,26 hónap volt (HR = 0,50; 95%-os CI: 0,38–0,65).

A PFS és az OS aktualizált elemzését akkor végezték, amikor az összes betegnél legalább 16,0 hónapig tartott a követés és a medián követés 23,5 hónap volt (lásd 21. és 22. ábra). A PFS-re vonatkozó relatív hazard 0,52 volt (95%-os CI: 0,43–0,64). Az OS-re vonatkozó relatív hazard 0,66 volt (95%-os CI: 0,50–0,87). Az IMDC kockázati kategóriák és a PD-L1 expressziószintek alcsoportjainak aktualizált hatásossági adatai (PFS és OS) megerősítették az eredeti eredményeket. Az aktualizált elemzés szerint a medián PFS-t elérték a jó prognózisú csoportban.

21. ábra: A progressziómentes túlélés Kaplan–Meier-féle görbéje (CA2099ER)

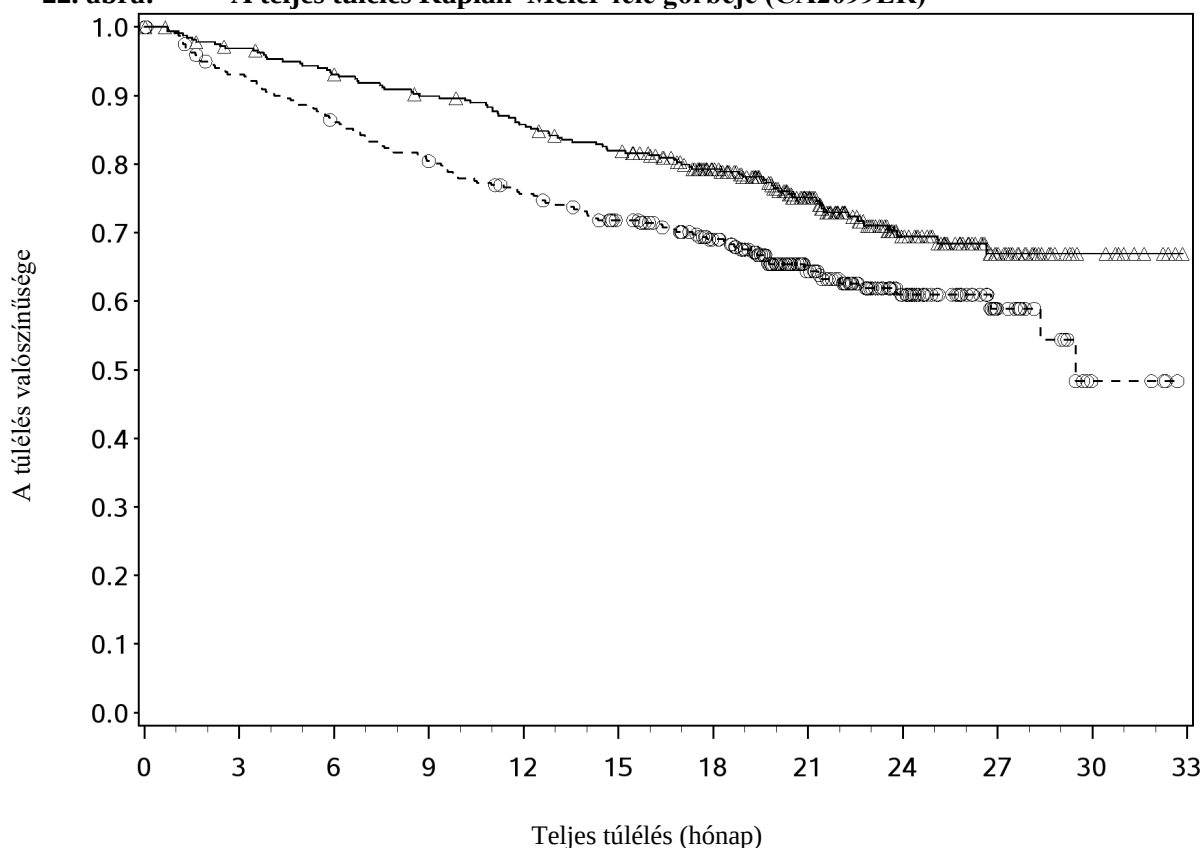


A veszélyeztetett betegek száma

nivolumab + kabozantinib											
323	280	236	201	166	145	102	56	26	5	2	0
szunitinib											
328	230	160	122	87	61	37	17	7	2	1	0

—△— nivolumab + kabozantinib (események: 175/323), medián és 95,0%-os CI: 16,95 (12,58; 19,38)
 ---○--- szunitinib (események: 206/328), medián és 95,0%-os CI: 8,31 (6,93; 9,69)

22. ábra: A teljes túlélés Kaplan–Meier-féle görbéje (CA2099ER)



A veszélyeztetett betegek száma

nivolumab + kabozantinib

323 308 295 283 269 255 220 147 84 40 10 0

szunitinib

328 295 272 254 236 217 189 118 62 22 4 0

—△— nivolumab + kabozantinib (események: 86/323), medián és 95%-os CI: NE

---○--- szunitinib (események: 116/328), medián és 95%-os CI: 29,47 (28,35; NE)

NE = nem becsülhető

Klasszikus Hodgkin-lymphoma

Az autológ őssejt-transzplantációt követően kiújuló, vagy azokra nem reagáló cHL kezelésére a monoterápiában alkalmazott 3 mg/ttkg nivolumab biztonságosságát és hatásosságát két multicentrikus, nyílt elrendezésű, egykarú vizsgálatban (CA209205 és CA209039) értékelték. A CA209205, a cHL-ban alkalmazott nivolumab II. fázisú, nyílt elrendezésű, több kohorszos, egykarú vizsgálata.

Ebbe 243 olyan beteg került beválasztásra, akinek autológ őssejt-transzplantációja volt. Az A kohorszba 63 (26%) olyan beteget vontak be, akik korábban nem kaptak brentuximab-vedotint. A B kohorszba 80 (33%) olyan beteget választottak be, akik az autológ őssejt-transzplantáció sikertelensége után brentuximab-vedotint kaptak, és a C kohorszba 100 (41%) olyan beteg került beválasztásra, aki az autológ őssejt-transzplantáció előtt és/vagy után brentuximab-vedotint kapott, akik közül 33 beteg (14%) csak az autológ őssejt-transzplantáció előtt kapott brentuximab-vedotint. Minden beteg 3 mg/ttkg nivolumab-monoterápiát kapott intravénásan, 60 perc alatt, minden 2. héten. Az első daganat-értékeléseket 9 héttel a kezelés megkezdése után végezték, majd a betegség progressziójáig, illetve a kezelés abbahagyásáig folytatták. Az elsődleges hatásossági eredményt mutató mérőszám a független radiológiai értékelő bizottság szerint meghatározott objektív válaszadási arány (ORR) volt. A további hatásossági mérőszámok közé tartozott a válaszadás időtartama, a progressziómentes túlélés és a teljes túlélés is.

A CA209039 a nivolumab Ib. fázisú, nyílt elrendezésű, multicentrikus, dóziseszkalációs és több dózisú vizsgálata relapszáló/refrakter hematológiai malignitásokban szenvedő betegeknél, amelyben 23 cHL-ás beteget 3 mg/ttkg nivolumabbal kezeltek monoterápiában; közülük 15 beteg – a CA209205 vizsgálat B kohorszához hasonlóan – kapott korábban brentuximab-vedotin-kezelést ASCT-t követő mentő kezelésként. Az első daganat-értékeléseket 4 héttel a kezelés megkezdése után végezték, majd a betegség progressziójáig, illetve a kezelés abbahagyásáig folytatták. A hatásosság értékelése a következőkből állt: a vizsgálóorvos értékelése szerinti ORR, amelyet egy független radiológiai értékelő bizottság retrospektíven értékelt, valamint a válaszadás időtartama.

A CA209205 vizsgálat B kohorszához tartozó 80 beteg, valamint a CA209039 vizsgálatban részt vevő, korábban az ASCT-t követően brentuximab-vedotin-kezelést kapó 15 beteg adatait összesítették. A CA209205 vizsgálat C kohorszában lévő, az autológ őssejt-transzplantáció előtt és/vagy után brentuximabot kapott 100 betegről származó kiegészítő adatok szintén bemutatásra kerülnek. A kiindulási jellemzők a két vizsgálatban és kohorszban hasonlóak voltak (lásd alább a 31. táblázatot).

31. táblázat: A beteg kiindulási jellemzői a CA209205 vizsgálat B kohorszában és C kohorszában, valamint a CA209039 vizsgálatban

	CA209205 vizsgálat B kohorsz és CA209039 vizsgálat (n = 95)	CA209205 vizsgálat B kohorsz ^a (n = 80)	CA209039 (n = 15)	CA209205 vizsgálat C kohorsz ^b (n = 100)
Medián életkor, év (tartomány)	37,0 (18–72)	37,0 (18–72)	40,0 (24–54)	32,0 (19–69)
Nem	61 (64%) F 34 (36%) N	51 (64%) F 29 (36%) N	10 (67%) F 5 (33%) N	56 (56%) F 44 (44%) N
ECOG státusz				
0	49 (52%)	42 (52,5%)	7 (47%)	50 (50%)
1	46 (48%)	38 (47,5%)	8 (53%)	50 (50%)
≥ 5 korábbi szisztémás kezelés	49 (52%)	39 (49%)	10 (67%)	30 (30%)
Korábbi sugárkezelés	72 (76%)	59 (74%)	13 (87%)	69 (69%)
Korábbi ASCT				
1	87 (92%)	74 (92,5%)	13 (87%)	100 (100%)
≥ 2	8 (8%)	6 (7,5%)	2 (13%)	0 (0%)
A legutóbbi transzplantációtól a vizsgált kezelés első dózisáig eltelt évek mediánja (min. – max.)	3,5 (0,2–19,0)	3,4 (0,2–19,0)	5,6 (0,5–15,0)	1,7 (0,2–17,0)

^a A CA209205 vizsgálat B kohorszábanak betegei közül 18/80 (22,5%) mutatott B-tüneteket a vizsgálat megkezdésekor.

^b A CA209205 vizsgálat C kohorszábanak betegei közül 25/100 (25%) mutatott B-tüneteket a vizsgálat megkezdésekor.

A hatásosságot mindkét vizsgálatban ugyanaz a független radiológiai értékelő bizottság értékelte. Az eredményeket a 32. táblázat mutatja be.

32. táblázat: Hatásossági eredmények relapszáló/refrakter klasszikus Hodgkin-lymphomában szenvedő betegeknél

	CA209205 vizsgálat B kohorsz ^a és CA209039 vizsgálat (n = 95/12,0)	CA209205 vizsgálat B kohorsz ^a (n = 80/12,0)	CA209039 (n = 15/12,0)
Szám (n)/ minimális követés (hó)			
Objektív válasz, n (%); (95%-os CI)	63 (66%); (56; 76)	54 (68%); (56; 78)	9 (60%); (32; 84)
Teljes remisszió (CR), n (%); (95%-os CI)	6 (6%); (2; 13)	6 (8%); (3; 16)	0 (0%); (0; 22)
Részleges remisszió (PR), n (%); (95%-os CI)	57 (60%); (49; 70)	48 (60%); (48; 71)	9 (60%); (32; 84)
Állapotstabilizálódás, n (%)	22 (23)	17 (21)	5 (33)

	CA209205 vizsgálat B kohorsz ^a és CA209039 vizsgálat	CA209205 vizsgálat B kohorsz ^a	CA209039
Szám (n)/ minimális követés (hó)	(n = 95/12,0)	(n = 80/12,0)	(n = 15/12,0)
A válaszreakció időtartama (hónap)^b			
Medián (95%-os CI)	13,1 (9,5; NE)	13,1 (8,7; NE)	12,0 (1,8; NE)
Tartomány	0,0 ⁺ –23,1 ⁺	0,0 ⁺ –14,2 ⁺	1,8–23,1 ⁺
A válaszadásig eltelt medián időtartam			
Hónap (tartomány)	2,0 (0,7–11,1)	2,1 (1,6–11,1)	0,8 (0,7–4,1)
A követés medián időtartama			
Hónap (tartomány)	15,8 (1,9–27,6)	15,4 (1,9–18,5)	21,9 (11,2–27,6)
Progressziómentes túlélés			
Arány (95%-os CI) a 12. hónapban	57 (45; 68)	55 (41; 66)	69 (37; 88)

^{+,+} cenzorált megfigyelést jelez.

^a Az adatok benyújtásakor a követés még folyamatban volt.

^b A cenzorálás eredményeként a B kohorsz korlátozott válaszadási időtartama miatt az adatok nem megbízhatóak.

NE = nem becsülhető

A CA209205 vizsgálat B kohorszának (minimálisan 68,7 hónap) és C kohorszának (minimálisan 61,9 hónap) hosszabb követési adatainak aktualizált hatásossági eredményei az alábbi, 33. táblázatban kerülnek bemutatásra.

33. táblázat: A hosszabb követési idejű CA209205 vizsgálatból származó aktualizált hatásossági eredmények a relapszáló/refrakter klasszikus Hodgkin-lymphomában szenvedő betegeknél

	CA209205 vizsgálat B kohorsz	CA209205 vizsgálat C kohorsz
Szám (n)/ minimális követés (hó)	(n = 80/68,7)	(n = 100/61,9) ^a
Objektív válasz, n (%); (95%-os CI)		
Teljes remisszió (CR), n (%); (95%-os CI)	57 (71%); (60; 81)	75 (75%); (65; 83)
Részleges remisszió (PR), n (%); (95%-os CI)	11 (14%); (7; 23)	21 (21%); (14; 30)
	46 (58%); (46; 69)	54 (54%); (44; 64)
Állapotstabilizálódás, n (%)		
	14 (18%)	12 (12%)
A válaszreakció időtartama az összes reszpondernél (hónap)^b		
Medián (95%-os CI)	16,6 (9,3; 25,7)	18,2 (11,6; 30,9)
Tartomány	0,0 ⁺ –71,0 ⁺	0,0 ⁺ –59,8 ⁺
CR-ban a válaszreakció időtartama (hónap)		
Medián (95%-os CI)	30,3 (2,4; NE)	26,4 (7,1; NE)
Tartomány	0,7 ⁺ –50,0 ⁺	0,0 ⁺ –55,7 ⁺
PR-ban a válaszreakció időtartama (hónap)		
Medián (95%-os CI)	10,6 (7,5; 25,3)	14,7 (9,4; 30,4)
Tartomány	0,0 ⁺ –67,9 ⁺	0,0 ⁺ –55,9 ⁺
A válaszadásig eltelt medián időtartam		
Hónap (tartomány)	2,2 (1,6–11,1)	2,1 (0,8–17,9)
A követés medián időtartama		
Hónap (tartomány)	58,5 (1,9–74,3)	53,5 (1,4–70,4)
Progressziómentes túlélés		
Medián (95%-os CI)	14,8 (11,0; 19,8)	15,1 (11,1; 19,1)
Arány (95%-os CI) a 12. hónapban	52 (39; 63)	53 (42; 64)
Arány (95%-os CI) a 24. hónapban	36 (24; 48)	37 (25; 48)
Arány (95%-os CI) a 60. hónapban	16 (6; 29)	15 (6; 28)

	CA209205 vizsgálat B kohorsz	CA209205 vizsgálat C kohorsz
Szám (n)/ minimális követés (hó)	(n = 80/68,7)	(n = 100/61,9) ^a
Teljes túlélés		
Medián	Nem került elézésre	Nem került elézésre
Arány (95%-os CI) a 12. hónapban	95 (87; 98)	90 (82; 94)
Arány (95%-os CI) a 24. hónapban	87 (77; 93)	86 (77; 91)
Arány (95%-os CI) a 60. hónapban	72 (60; 81)	67 (56; 75)

„+” cenzorált megfigyelést jelez.

^a Azoknál a C kohorszban lévő betegeknél (n = 33), akik csak az autológ őssejt-transzplantáció előtt kaptak brentuximab-vedotint, az ORR 73% (95%-os CI: 55; 87), a CR 21% (95%-os CI: 9; 39), és a PR 52% volt (95%-os CI: 34; 69). A válaszreakció medián időtartama 13,5 hónap volt (95%-os CI: 9,4; 30,9).

^b A CR- vagy PR-betegeknél meghatározva.

NE = nem becsülhető

A CA209205 vizsgálatban a vizsgálat megkezdésekor a betegek 22%-ánál (53/243) jelentkeztek B-tünetek. A nivolumab-kezelés a B-tünetek gyors megszűnését eredményezte a betegek 88,7%-ánál (47/53), a megszűnésig eltelt idő mediánja 1,9 hónap.

A CA209205 vizsgálat B kohorszába tartozó 80 beteg *post hoc* elemzése alapján 37 betegnél nem alakult ki válasz a korábbi brentuximab-vedotin-kezelésre. Ennél a 37 betegnél a nivolumab-kezelés 62,2%-os (23/37) ORR-t eredményezett. A 23, nivolumabra választ adó betegnél, akik a korábbi brentuximab-vedotin-kezelés során nem mutattak válaszreakciót, a válaszadás medián időtartama 25,6 hónap (10,6; 56,5) volt.

Fej-nyaki laphámsejtes carcinoma

A metasztatizáló vagy recidiváló fej-nyaki laphámsejtes carcinoma kezelésére monoterápiában adott 3 mg/ttkg nivolumab biztonságosságát és hatásosságát egy III. fázisú, randomizált, nyílt elrendezésű vizsgálatban (CA209141) értékelték. A vizsgálatban olyan, szövettanilag igazolt, visszatérő vagy metasztatikus SCCHN (szájüreg, garat, gége), III/IV. stádiumú, és helyi kezelésre alkalmatlan (műtét vagy sugárkezelés kemoterápiával vagy anélkül) betegek (18 éves vagy idősebb) vettek részt, akiknél egy platinabázisú terápiás rezsim alatt, vagy azt követően 6 hónapon belül a betegség progresszióját tapasztalták, és a betegek ECOG-teljesítményszám-pontszáma 0 vagy 1 volt. A korábbi platina-alapú kezelést adjuváns vagy neoadjuváns kezelésként, primer, recidív vagy metasztatizáló betegség esetén alkalmazták. A betegeket a daganat PD-L1- vagy humán papilloma vírus- (HPV) státuszára való tekintet nélkül vonták be a vizsgálatba. Azokat a betegeket, akiknek aktív autoimmun betegségük, immunszuppressziót igénylő egészségi állapotuk, recidív vagy metasztatizáló nasopharynx carcinomájuk, laphámsejtes carcinoma típusú, ismeretlen eredetű primer tumoruk, nyálmirigy- vagy nem laphámsejtes szövettanú tumoruk (pl. nyálkahártya melanoma) vagy aktív agyi vagy leptomeningealis metasztázisuk volt, kizárták a vizsgálatból. Az agyi metastasisokkal kezelt betegek akkor voltak beválogathatók, ha a beválogatás előtt legalább 2 héttel neurológiai szempontból visszatértek a kiindulási szintre, és vagy leállították őket a kortikoszteroidokról, vagy stabil vagy csökkenő dózisban, napi < 10 mg prednizon ekvivalenst kaptak.

Összesen 361 beteget randomizáltak, akik vagy 3 mg/ttkg, intravénásan 60 perc alatt beadott nivolumabot (n = 240) kaptak minden 2. héten, vagy a vizsgálatot végző választása alapján a következők valamelyikét: cetuximab (n = 15) 400 mg/m² telítő dózist követően hetente 250 mg/m² dózisban, vagy metotrexát (n = 52) 40–60 mg/m² hetente, vagy docetaxel (n = 54) 30–40 mg/m² hetente. A randomizációt a korábbi cetuximab-kezelés alapján stratifikálták. A kezelést addig folytatták, amíg kedvező klinikai hatás volt észlelhető, vagy amikortól a kezelés már nem volt tovább tolerálható. A RECIST 1.1-es verziója szerinti daganat-értékeléseket 9 héttel a randomizáció után végezték, majd azt követően 6 hetente folytatták. A kezdeti, a vizsgálatot végző által a RECIST 1.1-es verziója szerinti kritériumok alapján definiált progresszió utáni kezelés akkor volt megengedett a nivolumabot kapó betegeknél, ha a vizsgálatot végző által meghatározva a betegnél kedvező klinikai hatás mutatkozott, és tolerálta a kezelést. Az elsődleges hatásossági végpont mértéke a teljes túlélés (OS) volt. A másodlagos hatásossági végpont mértéke a vizsgálatot végző által értékelt progressziómentes túlélés (PFS) és objektív válaszadási arány (ORR) volt. A hatásosságnak a daganat

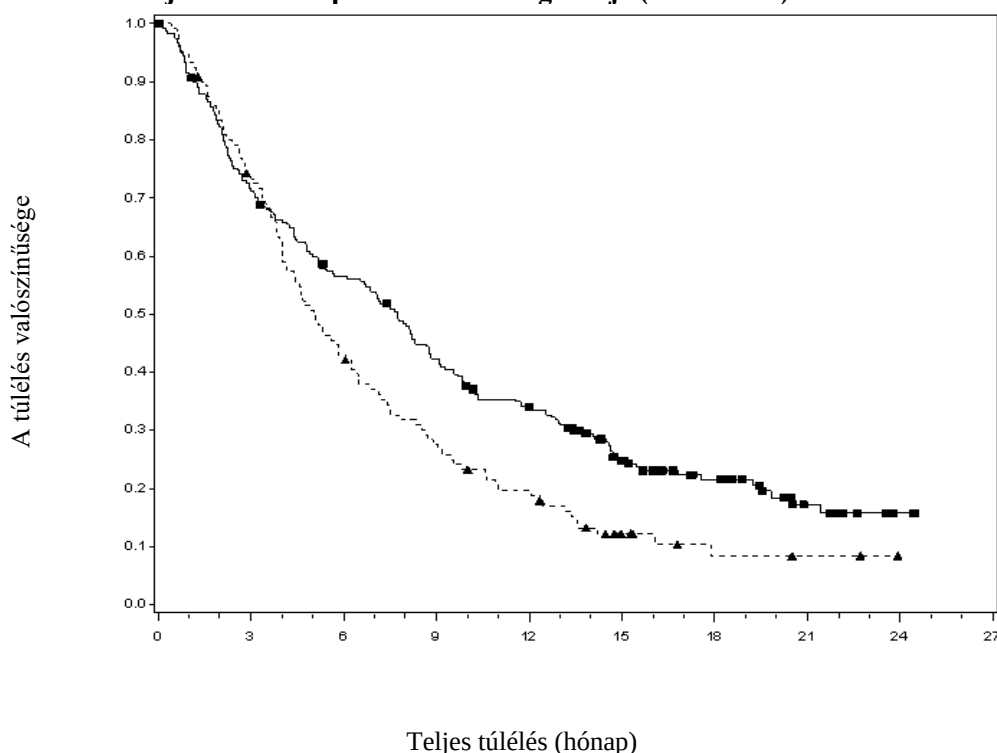
előre meghatározott 1%-os, 5%-os és 10%-os PD-L1-expressziós szintje esetén történő értékeléséhez további, előre meghatározott alcsoport-analíziseket végeztek.

A vizsgálat előtti, daganatból származó szövetmintákat a randomizáció előtt szisztematikusan összegyűjtötték, hogy a hatásosságnak a tumor PD-L1-expressziója szerinti, előre megtervezett analízisét elvégezzék. A daganat PD-L1-expresszióját PD-L1 immunhisztokémiai (IHC) 28-8 pharmDx vizsgálattal határozták meg.

A kiindulási jellemzők általánosan egyensúlyban voltak a két csoportban. A medián életkor 60 év volt (tartomány: 28–83), 31%-uk ≥ 65 éves és 5%-uk ≥ 75 éves, 83%-uk férfi, és 83%-uk fehérbőrű volt. A kiindulási ECOG-teljesítményszám 0 (20%) vagy 1 (78%) volt, 77% volt korábban/aktuálisan dohányzó, 90%-nak volt IV. stádiumú betegsége, 66%-nak volt két vagy több léziója, sorrendben 45%, 34% és 20% kapott korábban 1, 2 vagy 3 vagy több vonal szisztémás kezelést, és 25%-nál volt pozitív a HPV-16 státusz.

Egy minimum 11,4 hónapos követési idővel a vizsgálat a nivolumabra randomizált betegeknél a teljes túlélés statisztikailag szignifikáns javulását igazolta, a vizsgálatot végző által választott kezeléssel összehasonlítva. A teljes túlélés Kaplan–Meier-féle görbéit a 23. ábra mutatja be. A hatásossági eredményeket a 34. táblázat mutatja be.

23. ábra: A teljes túlélés Kaplan–Meier-féle görbéje (CA209141)



A kockázatnak kitett betegek száma

nivolumab								
240	169	132	98	76	45	27	12	3
a vizsgálatot végző által választott kezelés								
121	88	51	32	22	9	4	3	0

—■— nivolumab 3 mg/ttkg (események: 184/240), medián és 95%-os CI: 7,72 (5,68; 8,77)
 ---▲--- a vizsgálatot végző által választott kezelés (események: 105/121), medián és 95%-os CI: 5,06 (4,04; 6,24)

34. táblázat: Hatásossági eredmények (CA209141)

	nivolumab (n = 240)	A vizsgálatot végző által választott kezelés (n = 121)
Teljes túlélés		
Események	184 (76,7%)	105 (86,8%)
Relatív hazard ^a		0,71
(95%-os CI)		(0,55; 0,90)
p-érték ^b		0,0048
Medián (95%-os CI) (hónap)	7,72 (5,68; 8,77)	5,06 (4,04; 6,24)
Arány (95%-os CI) a 6. hónapban	56,5 (49,9; 62,5)	43,0 (34,0; 51,7)
Arány (95%-os CI) a 12. hónapban	34,0 (28,0; 40,1)	19,7 (13,0; 27,3)
Arány (95%-os CI) a 18. hónapban	21,5 (16,2; 27,4)	8,3 (3,6; 15,7)
Progressziómentes túlélés		
Események	204 (85,0%)	104 (86,0%)
Relatív hazard		0,87
95%-os CI		(0,69; 1,11)
p-érték		0,2597
Medián (95%-os CI) (hónap)	2,04 (1,91; 2,14)	2,33 (1,97; 3,12)
Arány (95%-os CI) a 6. hónapban	21,0 (15,9; 26,6)	11,1 (5,9; 18,3)
Arány (95%-os CI) a 12. hónapban	9,5 (6,0; 13,9)	2,5 (0,5; 7,8)
Megerősített objektív válasz^c	32 (13,3%)	7 (5,8%)
(95%-os CI)	(9,3; 18,3)	(2,4; 11,6)
Esélyhányados (95%-os CI)		2,49 (1,07; 5,82)
Teljes remisszió (CR)	6 (2,5%)	1 (0,8%)
Részleges remisszió (PR)	26 (10,8%)	6 (5,0%)
Állapotstabilizálódás (SD)	55 (22,9%)	43 (35,5%)
A válaszadásig eltelt medián időtartam		
Hónap (tartomány)	2,1 (1,8–7,4)	2,0 (1,9–4,6)
A válaszreakció medián időtartama		
Hónap (tartomány)	9,7 (2,8–20,3+)	4,0 (1,5+–8,5+)

^a Stratifikált arányossági hazard modellből származik.

^b A p-érték a korábbi cetuximab-kezelés szerint stratifikált lograng-próbából származik. A megfelelő O'Brien–Fleming-féle hatásossági határérték szignifikancia-szint 0,0227.

^c A nivolumab-csoportban két beteg teljes remissziót, hét beteg pedig részleges remissziót mutatott, akiknél a tumor PD-L1-expressziója < 1% volt.

Mennyiségileg meghatározható tumor PD-L1-expressziót a nivolumab-csoport betegeinek 67%-ánál és a vizsgálatot végző választása szerinti kezelési csoport betegeinek 82%-ánál mértek. A daganatok PD-L1-expressziós szintje kiegyensúlyozott volt a két terápiás csoport között (nivolumab vs. a vizsgálatot végző által választott kezelés) a daganat minden előre meghatározott PD-L1-expressziós szintjén: $\geq 1\%$ (55% vs. 62%), $\geq 5\%$ (34% vs. 43%) vagy $\geq 10\%$ (27% vs. 34%).

A nivolumab-csoport PD-L1-et expresszáló tumorú betegeinél, az összes előre meghatározott expressziós szinten a túlélés javulásának nagyobb valószínűségét igazolták, mint a vizsgálatot végző által választott kezelés esetén. A teljes túlélésben mutatkozó kedvező hatás mértéke a daganat $\geq 1\%$ -os, $\geq 5\%$ -os vagy $\geq 10\%$ -os PD-L1 expressziós szintjein konzisztens volt (lásd 35. táblázat).

35. táblázat: Teljes túlélés a daganat PD-L1 expressziója alapján (CA209141)

PD-L1-expresszió	nivolumab	A vizsgálatot végző által választott kezelés	
A teljes túlélés a daganat PD-L1 expressziója alapján			
	Az események száma (a betegek száma)		Nem stratifikált relatív hazárd (95%-os CI)
< 1%	56 (73)	32 (38)	0,83 (0,54; 1,29)
≥ 1%	66 (88)	55 (61)	0,53 (0,37; 0,77)
≥ 5%	39 (54)	40 (43)	0,51 (0,32; 0,80)
≥ 10%	30 (43)	31 (34)	0,57 (0,34; 0,95)

Egy feltáró jellegű, nem validált vizsgálatot alkalmazó *post-hoc* analízisben mind a tumorsejt PD-L1 expressziót, mind a daganat-asszociált immunsejt (*tumour-associated immune cell* – TAIC) PD-L1 expressziót elemezték a nivolumab, valamint a vizsgálatot végző által választott kezelés által kiváltott terápiás hatás mértékének összehasonlítására. Ez az elemzés azt mutatta, hogy a nivolumab kedvező hatása nemcsak a tumorsejt PD-L1 expressziója, hanem a daganat asszociált immunsejt PD-L1 expressziója esetén is előnyösnek mutatkozott a vizsgálatot végző által választott kezelés hatásához viszonyítva (lásd 36. táblázat). Az alcsoportok betegeinek kis száma, valamint az analízis feltáró jellege miatt határozott következtetések nem vonhatók le ezekből az adatokból.

36. táblázat: Hatásosság a tumorsejt és a daganat-asszociált immunsejt PD-L1-expressziója alapján (CA209141)

	Teljes túlélés mediánja ^a (hónap)		Progressziómentes túlélés mediánja ^a (hónap)		Objektív válaszadási arány (%)	
	Relatív hazard ^b (95%-os CI)		Relatív hazard ^b (95%-os CI)		(95%-os CI) ^c	
	Nivolumab	A vizsgálatot végző által választott kezelés	Nivolumab	A vizsgálatot végző által választott kezelés	Nivolumab	A vizsgálatot végző által választott kezelés
PD-L1 ≥ 1%, PD-L1+ TAIC gazdag^d (61 nivolumab, 47 a vizsgálatot végző által választott kezelés)	9,10 0,43 (0,28; 0,67)	4,60	3,19 0,48 (0,31; 0,75)	1,97	19,7 (10,6; 31,8)	0 (0; 7,5)
PD-L1 ≥ 1%, PD-L1+ TAIC szegény^d (27 nivolumab, 14 a vizsgálatot végző által választott kezelés)	6,67 0,89 (0,44; 1,80)	4,93	1,99 0,93 (0,46; 1,88)	2,04	11,1 (2,4; 29,2)	7,1 (0,2; 33,9)
PD-L1 < 1%, PD-L1+ TAIC gazdag^d (43 nivolumab, 25 a vizsgálatot végző által választott kezelés)	11,73 0,67 (0,38; 1,18)	6,51	2,10 0,96 (0,55; 1,67)	2,73	18,6 (8,4; 33,4)	12,0 (2,5; 31,2)
PD-L1 < 1%, PD-L1+ TAIC szegény^d (27 nivolumab, 10 a vizsgálatot végző által választott kezelés)	3,71 1,09 (0,50; 2,36)	4,85	1,84 1,91 (0,84; 4,36)	2,12	3,7 (< 0,1; 19,0)	10,0 (0,3; 44,5)

^a A teljes túlélést és a progressziómentes túlélést a Kaplan–Meier-féle módszerrel becsülték.

^b A relatív hazard minden egyes alcsoport esetén a Cox-féle arányos hazard modellből származott, ahol a kezelés volt az egyetlen kovariáns.

^c Az objektív válaszadási arányra vonatkozó konfidencia intervallumot a Clopper-Pearson módszer alkalmazásával számították.

^d A tumor mikrokörnyezetében a PD-L1+ TAIC-ot kvalitatív módon értékelték, és a patológiai értékelés alapján „számos”, „közepes” és „ritka” csoportokba sorolták. A „számos” és „közepes” csoportokat összevonták, és ez alkotja a „gazdag” csoportot.

Azokat a betegeket, akiknél a vizsgálatot végző értékelése szerint a primer tumor lokalizációja az oropharynx volt, HPV-re is vizsgálták (p16 immunhisztokémiával [IHC] határozták meg). A teljes túlélésre gyakorolt kedvező hatást a HPV-státuszra való tekintet nélkül megfigyelték (HPV-pozitív: HR = 0,63; 95%-os CI: 0,38; 1,04; HPV-negatív: HR = 0,64; 95%-os CI: 0,40; 1,03; nem ismert HPV: HR = 0,78; 95%-os CI: 0,55; 1,10).

A betegek által jelentett eredményeket az EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-H&N35, valamint a 3-szintes EQ-5D kérdőívek alkalmazásával értékelték. A 15 hetes követés során a nivolumabbal kezelt betegeknél stabilak voltak a betegek által jelentett eredmények, miközben a vizsgálatot végző

választása alapján kezelteknél jelentősen csökkentek a funkciók (pl. fizikális, szerep és társadalmi), romlott az egészségi állapot, és fokozódtak a tünetek (pl. fáradtság, dyspnoe, étvágytalanság, fájdalom, szenzoros problémák, társadalmi érintkezési problémák). A betegek által jelentett eredményekre vonatkozó adatokat a nyílt elrendezésű vizsgálati tervezet kontextusában kell értelmezni, és ezért óvatosan kell értékelni.

Előrehaladott urothelialis carcinoma

A kemoterápiával kombinált nivolumab és a kemoterápia randomizált, nyílt, III. fázisú összehasonlító vizsgálata (CA209901)

A ciszplatinnal és gemcitabinnal kombinációban alkalmazott nivolumab-kezelés, majd ezt követő nivolumab monoterápia biztonságosságát és hatásosságát értékelték a randomizált, nyílt elrendezésű CA209901 vizsgálatban a ciszplatín-kezelésre alkalmas, nem reszekábilis vagy metasztatikus urothelialis carcinomában szenvedő betegeknél. A vizsgálatban olyan (18 éves vagy annál idősebb) betegek vettek részt, akiknél szövettani vagy citológiai lelettel igazolt metasztatikus vagy műtéten nem reszekálható átmeneti sejtes urothelium carcinoma (TCC) áll fenn, amely érintheti a vesemedencét, az uretert, a húgyhólyagot vagy az urethrát, és akik alkalmasak a ciszplatín- és gemcitabín-kezelésre. Kismértékű szövettani variációk (összességében < 50%) elfogadhatók voltak (a domináns szövettani komponensnek a TCC-nek kellett lennie). Feltétel volt minden betegnél a komputertomográfus (CT) vagy mágnesesrezonanciás képalkotó vizsgálattal (MR a RECIST 1.1 kritériumok alapján a mérhető betegség igazolása. Korábbi szisztémás daganattelenes terápia a metasztatikus vagy műtéten nem reszekálható urothelialis carcinoma kezelésére nem volt megengedett. A korábbi neoadjuváns kemoterápia vagy korábbi radikális cystectomiát követő adjuváns platinaalapú kemoterápia megengedett volt, amennyiben a betegség kiújulására a terápia befejezését követő 12 hónapon túl került sor. A korábbi intravesicalis terápia megengedett volt, ha a befejezése és a vizsgálati kezelés megkezdése között legalább 4 hét eltelt. Kuratív célú sugárterápia (kemoterápiával együtt vagy anélkül) megengedett volt, ha a kezelés befejezése és a bevétele között ≥ 12 hónap eltelt. Palliatív sugárterápia megengedett volt, amennyiben legalább 2 héttel a terápia előtt befejeződött.

Összesen 608 beteget randomizáltak a ciszplatinnal és gemcitabinnal kombinációban alkalmazott nivolumab csoportba (n = 304) vagy a ciszplatín és gemcitabín csoportba (n = 304). A randomizálás rétegzése a daganat PD-L1 státusza ($\geq 1\%$ vagy $< 1\%$, illetve nem meghatározott) és a májjátét (igen vagy nem) alapján történt. A medián életkor 65 év volt (tartomány: 32-86), a betegek 51%-a volt ≥ 65 éves, a betegek 12%-a volt ≥ 75 éves, 23% volt ázsiai, 72% volt fehér, 0,3% volt fekete; 77 % volt férfi és 23% volt nő. A kiindulási ECOG-teljesítménystátusz 0 (53%) vagy 1 (46%) volt. A ciszplatinnal és gemcitabinnal kombinált nivolumab karon lévő betegek háromhetente kaptak 360 mg nivolumab-kezelést ciszplatinnal és gemcitabinnal kombinációban legfeljebb 6 cikluson keresztül, majd ezt követően a betegek 480 mg nivolumab monoterápiát kaptak négyhetente, összesen legfeljebb 24 hónapon keresztül. A betegek a gemcitabint 1000 mg/m² iv. dózisban kapták 30 percen keresztül beadva a háromhetes kezelési ciklus 1. és 8. napján, a ciszplatint pedig 70 mg/m² iv. dózisban kapták 30-120 percen keresztül beadva a háromhetes kezelési ciklus 1. napján. Összesen 92 beteg (49 beteg a ciszplatinnal és gemcitabinnal kombinációban alkalmazott nivolumab karon és 43 beteg a ciszplatín és gemcitabín karon) váltott ciszplatínról karboplatinra legalább egy ciklus ciszplatín-kezelést követően.

A vizsgálat a ciszplatinnal és gemcitabinnal kombinációban alkalmazott nivolumabbal kezelt betegeknél a teljes túlélésben (OS) és a progressziómentes túlélésben (PFS) megmutatkozó statisztikailag szignifikáns előnyt igazolt a csak ciszplatinnal és gemcitabinnal kezelt betegekhez képest. A hatásossági eredményeket a 37. táblázat, valamint a 24. és 25. ábra mutatja be.

37. táblázat: Hatásossági eredmények (CA209901)

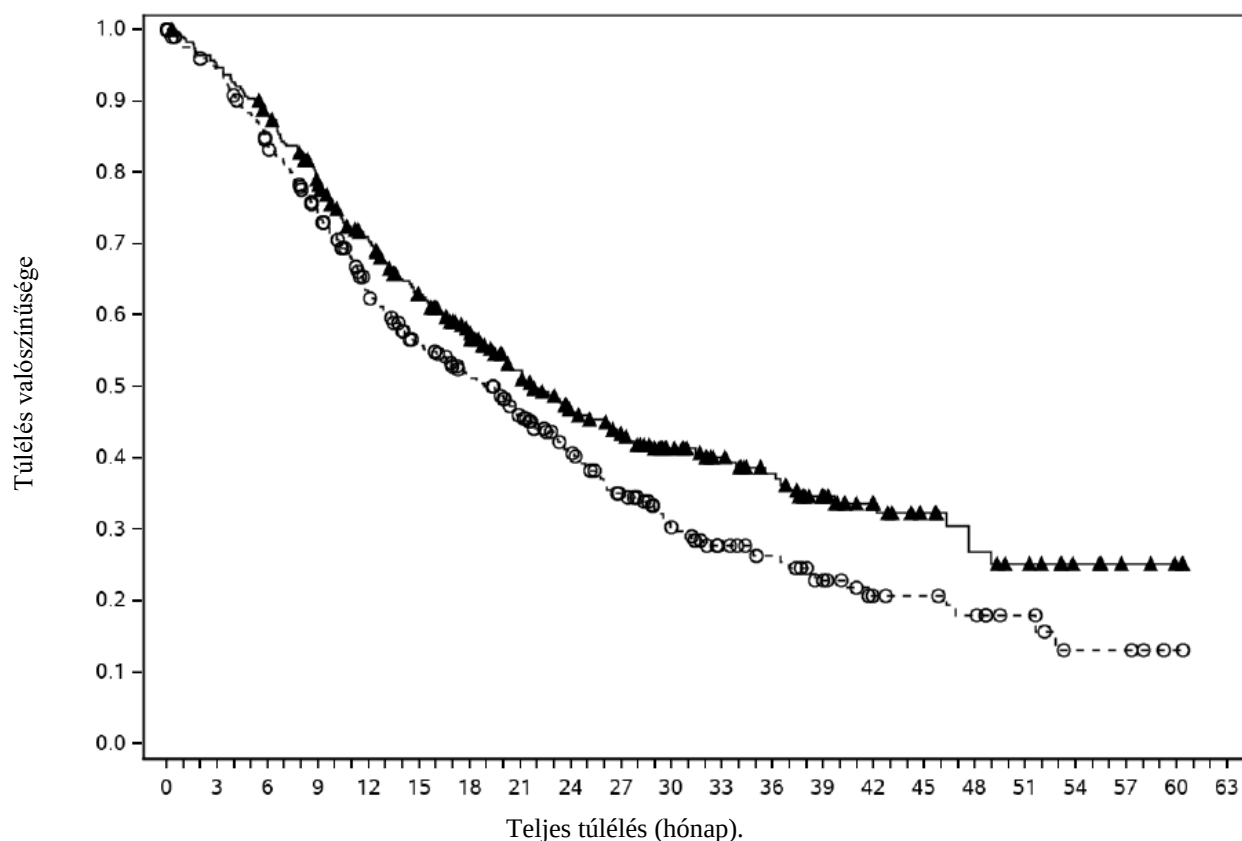
	nivolumab és ciszplatin- gemcitabin kemoterápia (n = 304)	ciszplatin-gemcitabin kemoterápia (n = 304)
Teljes túlélés^a		
Események	172 (56,6)	193 (63,5)
Medián (hónapok) (95%-os CI)	21,7 (18,6; 26,4)	18,9 (14,7; 22,4)
Relatív hazard (95%-os CI) ^b	0,78 (0,63; 0,96)	
p-érték ^c	0,0171	
Progressziómentes túlélés^a		
Események	211 (69,4)	191 (62,8)
Medián (hónapok) (95%-os CI)	7,92 (7,62; 9,49)	7,56 (6,05; 7,75)
Relatív hazard (95%-os CI) ^b	0,72 (0,59; 0,88)	
p-érték ^c	0,0012	
Objektív válaszarány		
Reagálók (95%-os CI)	175 (57,6) (51,8; 63,2)	131 (43,1) (37,5; 48,9)

^a Kaplan–Meier-becslések alapján

^a Rétegzett Cox-féle arányos hazard modell.

^c Stratifikált logrank-próbából származó kétoldalas p-érték.

24. ábra: A teljes túlélés Kaplan–Meier-féle görbéi (CA209901)



A kockázatnak kitett betegek száma

nivolumab + gemcitabin-ciszplatin kemoterápia

304 286 264 228 196 167 142 119 97 84 69 58 48 36 25 20 15 12 7 4 2 0

gemcitabin-ciszplatin kemoterápia

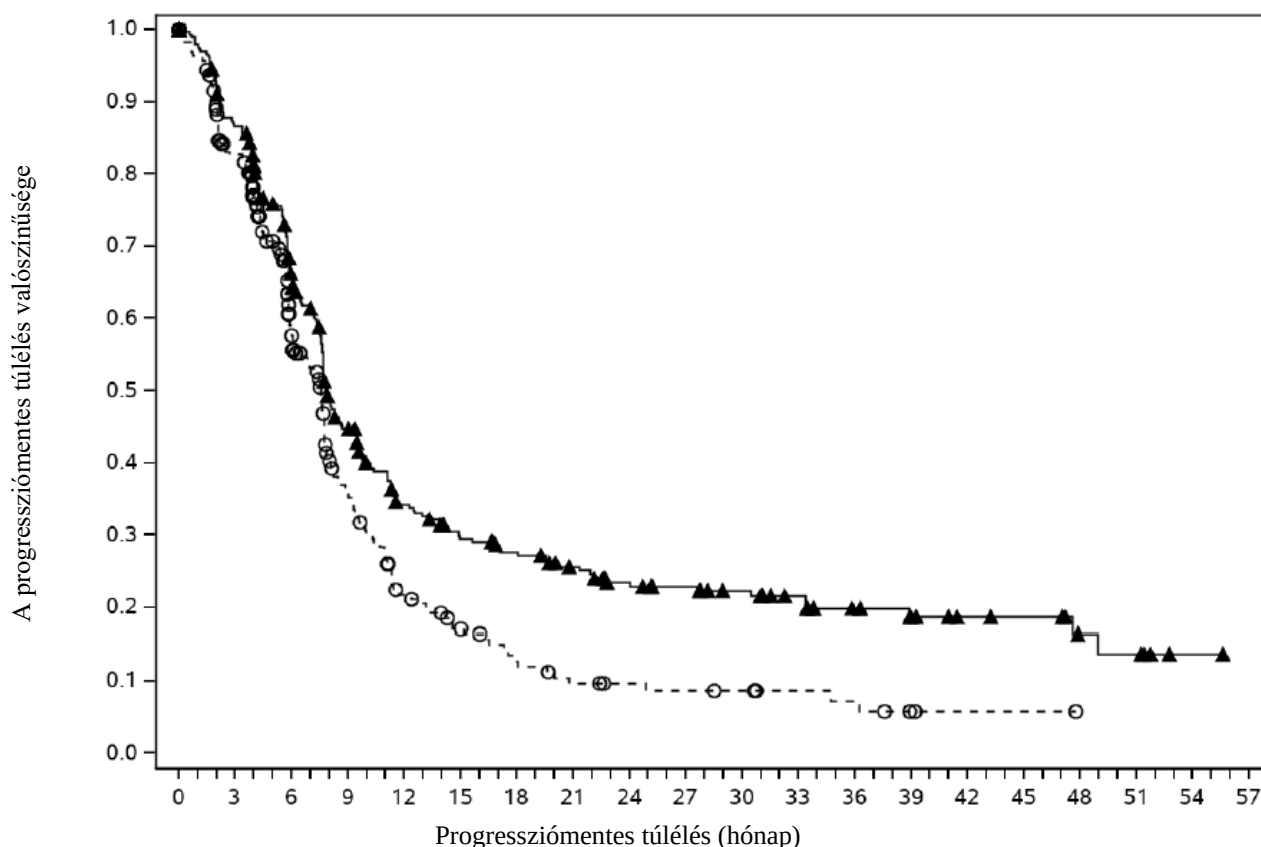
304 277 242 208 166 140 122 102 82 65 49 39 33 24 17 16 13 9 4 4 1 0

---▲--- nivolumab + gemcitabin-ciszplatin kemoterápia (események: 172/304), medián és 95%-os CI: 21,72 (18,63; 26,38)

---○--- nivolumab + gemcitabin-ciszplatin kemoterápia (események: 193/304), medián és 95%-os CI: 18,85 (14,72; 22,44)

A klinikai vizsgálati adatzárás alapján: 2023. máj. 9., minimális utánpótlási idő 7,4 hónap

25. ábra: A progressziómentes túlélés Kaplan–Meier-féle görbéi (CA209901)



A kockázatnak kitett betegek száma

nivolumab + gemcitabin-ciszplatin kemoterápia

304 253 179 116 82 65 57 49 41 36 31 26 19 14 11 10 10 6 5 1 0

gemcitabin-ciszplatin kemoterápia

304 223 119 63 35 25 17 12 12 10 9 8 6 5 2 1 1 0 0 0 0

---▲--- nivolumab + gemcitabin-ciszplatin kemoterápia (események: 211/304), medián és 95%-os CI: 7,92 (7,62; 9,49)

---○--- nivolumab + gemcitabin-ciszplatin kemoterápia (események: 191/304), medián és 95%-os CI: 7,56 (6,05; 7,75)

A klinikai vizsgálati adatzárás alapján: 2023.-máj.-9., minimális utánkövetési idő 7,4 hónap

A PFS elsődleges elemzésének része volt az új daganatellenes kezelés cenzorálása a betegség progressziója előtt (37. táblázat). A betegség progressziója előtt alkalmazott új daganatellenes kezelés cenzorálásával kapott, illetve nem cenzorált PFS-eredmények konzisztensek voltak.

Nyílt elrendezésű, II. fázisú vizsgálat (CA209275)

A lokálisan előrehaladott vagy metasztatizáló urothelialis carcinoma kezelésére monoterápiában adott 3 mg/ttkg nivolumab biztonságosságát és hatásosságát egy II. fázisú, multicentrikus, nyílt elrendezésű, egykaros vizsgálatban (CA209275) értékelték.

A vizsgálatban olyan (18 éves vagy idősebb) betegek vettek részt, akiknek előrehaladott, vagy metasztatizáló betegsége a platina tartalmú kemoterápia alatt vagy azt követően progrediált, vagy akiknek a betegsége a platina tartalmú kemoterápiával végzett neoadjuváns vagy adjuváns kezelést követő 12 hónapon belül progrediált. A betegek ECOG-teljesítményszám-pontszáma 0 vagy 1 volt, és a daganatuk PD-L1-státuszára való tekintet nélkül kerültek bevonásra. Azokat a betegeket, akiknek aktív agyi metasztázisaik vagy leptomeningealis metasztázisaik voltak, aktív autoimmun betegségük volt, vagy egészségi állapotuk szisztémás immunszuppressziót igényelt, kizárták a klinikai vizsgálatból. Azokat a betegeket, akik korábban több mint 2 vonalnyi kemoterápiát kaptak és májmetasztázisaik voltak, kizárták a vizsgálatból.

Összesen 270 olyan beteg volt értékelhető a hatásosság szempontjából, aki 3 mg/ttkg, intravénásan 60 perc alatt beadott nivolumabot kapott minden 2. héten, a legalább 8,3 hónapos követési idő alatt. A kezelést addig folytatták, amíg kedvező klinikai hatás volt észlelhető, vagy amikortól a kezelés már nem volt tovább tolerálható. Az első daganat-értékeléseket 8 héttel a kezelés elkezdése után végezték, majd 8 hetente folytatták a 48. hétig, azt követően pedig 12 hetente a betegség progressziójáig vagy a kezelés abbahagyásáig, amelyik később következett be. A daganat-értékeléseket a kezelés abbahagyása után folytatták azoknál a betegeknél, akiknél a kezelést a progressziótól eltérő, egyéb okok miatt hagyták abba. A kezdeti, a vizsgálatot végző által a RECIST 1.1 verziója alapján definiált progresszió utáni kezelés akkor volt megengedett, ha a vizsgálatot végző által meghatározva a betegnél kedvező klinikai hatás mutatkozott, nem volt gyors progresszió, és tolerálta a vizsgálati készítményt. Az elsődleges hatásossági végpont mértéke a kezelési módokat nem ismerő, független központi felülvizsgáló (BICR) által meghatározott objektív válaszadási arány (ORR) volt. A hatásosság további mérésére szolgált még a válaszreakció időtartama, a progressziómentes túlélés (PFS) és a teljes túlélés (OS).

A medián életkor 66 év volt (tartomány: 38–90) 55%-uk ≥ 65 éves és 14%-uk ≥ 75 éves volt. A betegek többsége fehérbőrű (86%) és férfi (78%) volt. A kiindulási ECOG-teljesítményszűz 0 (54%) vagy 1 (46%) volt.

38. táblázat: Hatásossági eredmények (CA209275)^a

	nivolumab (n = 270)
Megerősített objektív válasz	54 (20,0%)
(95%-os CI)	(15,4; 25,3)
Teljes remisszió (CR)	8 (3,0%)
Részleges remisszió (PR)	46 (17,0%)
Állapotstabilizálódás (SD)	60 (22,2%)
A válaszreakció medián időtartama^b	
Hónap (tartomány)	10,4 (1,9 ⁺ –12,0 ⁺)
A válaszadásig eltelt medián időtartam	
Hónap (tartomány)	1,9 (1,6–7,2)
Progressziómentes túlélés	
Események (%)	216 (80)
Medián (95%-os CI) hónap	2,0 (1,9; 2,6)
Arány (95%-os CI) a 6. hónapban	26,1 (20,9; 31,5)
Teljes túlélés^c	
Események (%)	154 (57)
Medián (95%-os CI) hónap	8,6 (6,05; 11,27)
Arány (95%-os CI) a 12. hónapban	41,0 (34,8; 47,1)

	nivolumab (n = 270)	
A daganat PD-L1-expressziós szintje	< 1%	≥ 1%
Megerősített objektív válasz (95%-os CI)	16% (10,3; 22,7) n = 146	25% (17,7; 33,6) n = 124
A válaszreakció medián időtartama Hónap (tartomány)	10,4 (3,7–12,0 ⁺)	Nem sikerült elérni (1,9 ⁺ –12,0 ⁺)
Progressziómentes túlélés		
Medián (95%-os CI) hónap	1,9 (1,8; 2,0)	3,6 (1,9; 3,7)
Arány (95%-os CI) a 6. hónapban	22,0 (15,6; 29,2)	30,8 (22,7; 39,3)
Teljes túlélés		
Medián (95%-os CI) hónap	5,9 (4,37; 8,08)	11,6 (9,10; NE)
Arány (95%-os CI) a 12. hónapban	34,0 (26,1; 42,1)	49,2 (39,6; 58,1)

„+” cenzorált megfigyelést jelez.

^a medián követési idő 11,5 hónap.

^b Az adatok a válaszreakció korlátozott időtartama miatt nem megbízhatóak.

^c 4 gyógyszerrel összefüggő haláleset, köztük: 1 pneumonitis, 1 akut légzési elégtelenség, 1 légzési elégtelenség és 1 cardiovascularis elégtelenség.

NE: nem becsülhető

Post-hoc, feltáró jellegű analízisekből származó eredmények azt mutatják, hogy azoknál a betegeknél, akiknél a daganat PD-L1 expressziója alacsony (pl. < 1%), vagy nincs PD-L1-expresszió, a betegek egyéb jellemző tulajdonságai (pl. májmetasztázisok, visceralis metasztázisok, 10 g/dl-nél alacsonyabb kiindulási haemoglobinszint és ECOG-teljesítményszám = 1) hozzájárulhatnak a klinikai kimenetelhez.

Nyílt elrendezésű, I/II. fázisú vizsgálat (CA209032)

A CA209032 vizsgálat egy olyan I/II. fázisú, nyílt elrendezésű, multikohorszos vizsgálat volt, amelynek része volt egy olyan, 78 betegből álló kohorsz is (beleértve 18 olyan beteget is, akik tervezett keresztezett elrendezésben 1 mg/ttkg ipilimumabbal kombinált 3 mg/ttkg nivolumab-kezelést kaptak), akiknél a bevonási kritériumok hasonlóak voltak az urothelialis carcinomában 3 mg/ttkg nivolumab monoterápiát alkalmazó CA209275 vizsgálatéhoz. A legalább 9 hónapos követésnél a vizsgálatot végző által értékelt és megerősített objektív válaszadási arány (ORR) 24,4% volt (95%-os CI: 15,3; 35,4). A válaszreakció medián időtartama nem került eléérésre (tartomány: 4,4–16,6⁺ hónap). A medián teljes túlélés (OS) 9,7 hónap (95%-os CI: 7,26; 16,16) és a becsült teljes túlélési (OS) arány 69,2% volt (CI: 57,7; 78,2) a 6. hónapban, és 45,6% volt (CI: 34,2; 56,3) a 12. hónapban.

Az urothelialis carcinoma adjuváns kezelése

Az adjuváns nivolumab vs. placebo randomizált III. fázisú vizsgálata (CA209274)

Az urothelialis carcinoma adjuváns kezelésére alkalmazott nivolumab-monoterápia biztonságosságát és hatásosságát egy III. fázisú, multicentrikus, randomizált, placebokontrollos, kettős vak vizsgálatban (CA209274) értékelték. A vizsgálatba olyan (18 éves vagy idősebb) betegeket vontak be, akik a húgyhólyagból vagy a felső húgyutakból (vesemedence vagy húgyvezeték) kiinduló izominvazív urothelialis carcinoma (MIUC) radikális reszekcióján estek át, és akiknél magas a kiújulás kockázata. A MIUC patológiai stádiumbeosztási kritériuma, amely meghatározza a magas kockázatú betegeket, a következő volt: ypT2-ypT4a vagy ypN⁺ azon felnőtt betegek esetében, akik neoadjuváns ciszplatin kemoterápiában részesültek, és pT3-pT4a vagy pN⁺ azon felnőtt betegek esetében, akik nem részesültek neoadjuváns ciszplatin kemoterápiában, és nem voltak alkalmasak az adjuváns ciszplatin kemoterápiára vagy elutasították azt. A vizsgálatba PD-L1-státuszuktól függetlenül olyan betegek

vettek részt, akiknek az ECOG teljesítménystátusz-pontszáma 0 vagy 1 volt (a neoadjuváns ciszplatin kemoterápiára nem alkalmas betegek esetében az ECOG PS 2 megengedett volt). A PD-L1-tumorsejt expresszióját PD-L1 IHC 28-8 pharmDx assay segítségével határozták meg. A vizsgálatból kizárták az aktív, ismert vagy feltételezett autoimmun betegségben szenvedő betegeket, valamint azokat a betegeket, akiket a vizsgálati kezelés első alkalmazását megelőző 28 napon belül bármilyen kemoterápiával, sugárterápiával, daganatellenes biológiai készítményekkel, intravesicalis terápiával vagy vizsgálati terápiával kezeltek.

Összesen 709 beteget randomizáltak, akik kéthetente 240 mg nivolumabot (n = 353) vagy kéthetente placebót (n = 356) kaptak a betegség kiújulásáig vagy elfogadhatatlan toxicitásig, de legfeljebb 1 évig, ami a kezelés maximális időtartama volt. Közülük 282 betegnél a PD-L1 tumorsejt-expressziója $\geq 1\%$ volt; 140 betegnél a nivolumab- és 142 betegnél a placebokaron. A randomizálást a patológias nyirokcsomóstátusz (N+ vs. N0/x < 10 eltávolított csomóval vs. N0 ≥ 10 eltávolított csomóval), a PD-L1 tumorsejt-expresszió ($\geq 1\%$ vs. < 1%/meghatározatlan) és a ciszplatin neoadjuváns kemoterápia alkalmazása alapján rétegezték. A daganat képalkotó értékelését 12 hetente kellett elvégezni az első dózistól a 96. hétig, majd 16 hetente a 96. héttől a 160. hétig, majd 24 hetente a nem urothelialis traktust érintő kiújulásáig vagy a kezelés abbahagyásáig (amelyik később következett be), de legfeljebb 5 évig. Az elsődleges hatásossági végpont a betegségmentes túlélés (disease-free survival – DFS) volt az összes randomizált betegnél, valamint a DFS azon randomizált betegeknél, akiknél a PD-L1 tumorsejt-expressziója $\geq 1\%$ volt. A DFS-t a randomizálás időpontja és a vizsgáló által megállapított első dokumentált kiújulás (helyi urothelialis traktust érintő, helyi nem urothelialis traktust érintő vagy távoli) vagy (bármilyen okból bekövetkező) halálozás időpontja közötti időtartamként határozták meg, attól függően, hogy melyik következett be előbb. A másodlagos hatásossági végpontok közé tartozott a teljes túlélés (OS).

A kiindulási jellemzők általában kiegyensúlyozottak voltak a kezelési csoportokban. A $\geq 1\%$ -os PD-L1-tumorsejt-expressziót mutató betegeknél a medián életkor 66 év volt (tartomány: 34–92 év), 76%-uk férfi és 76%-uk fehérbőrű volt. A betegek 82%-ának izominvazív hólyagrákja (MIBC), 18%-ának felső urothelialis (vesemedence és ureter) carcinómája (upper tract urothelial carcinoma – UTUC) volt, 42%-uk kapott korábban ciszplatint neoadjuváns kezelés formájában, 45%-uk N+ volt a radikális reszekció időpontjában, a betegek ECOG teljesítménystátusza 0 (61%), 1 (37%) vagy 2 (2%) volt, és a betegek 7%-ának hemoglobinszintje < 10 g/dl volt.

Az elsődleges, előre meghatározott időközi elemzéskor a $\geq 1\%$ -os PD-L1-tumorsejt-expressziót mutató betegeknél (a nivolumab-karban a minimális utánkövetési idő 6,3 hónap, a medián utánkövetési idő 22,1 hónap) a vizsgálat a DFS statisztikailag szignifikáns javulását mutatta a nivolumab-kezelésre randomizált betegek esetében a placebohoz képest. A vizsgáló által meghatározott medián DFS-t a nivolumab esetében nem érték el (95%-os CI: 21,19; NE), a placebo esetében pedig 8,41 hónap volt (95%-os CI: 5,59; 21,19), HR: 0,55 (98,72% CI: 0,35; 0,85), p-érték = 0,0005. A DFS elsődleges elemzése magában foglalta az új daganatellenes kezelés cenzorálását. A DFS eredményei az új daganatellenes kezelésre vonatkozó cenzorálással és anélkül konzisztensek voltak.

A $\geq 1\%$ -os PD-L1-tumorsejt-expressziót mutató betegek frissített leíró DFS-elemzése (a nivolumab-karon a minimális utánkövetési idő 11,4 hónap, a medián utánkövetési idő 25,5 hónap) megerősítette a DFS javulását.

Ezen frissített leíró elemzés hatásossági eredményeit a 39 táblázat és a 26. ábra mutatja be.

39. táblázat: Hatásossági eredmények $\geq 1\%$ -os PD-L1 tumorsejt-expressziót mutató betegek esetében (CA209274)

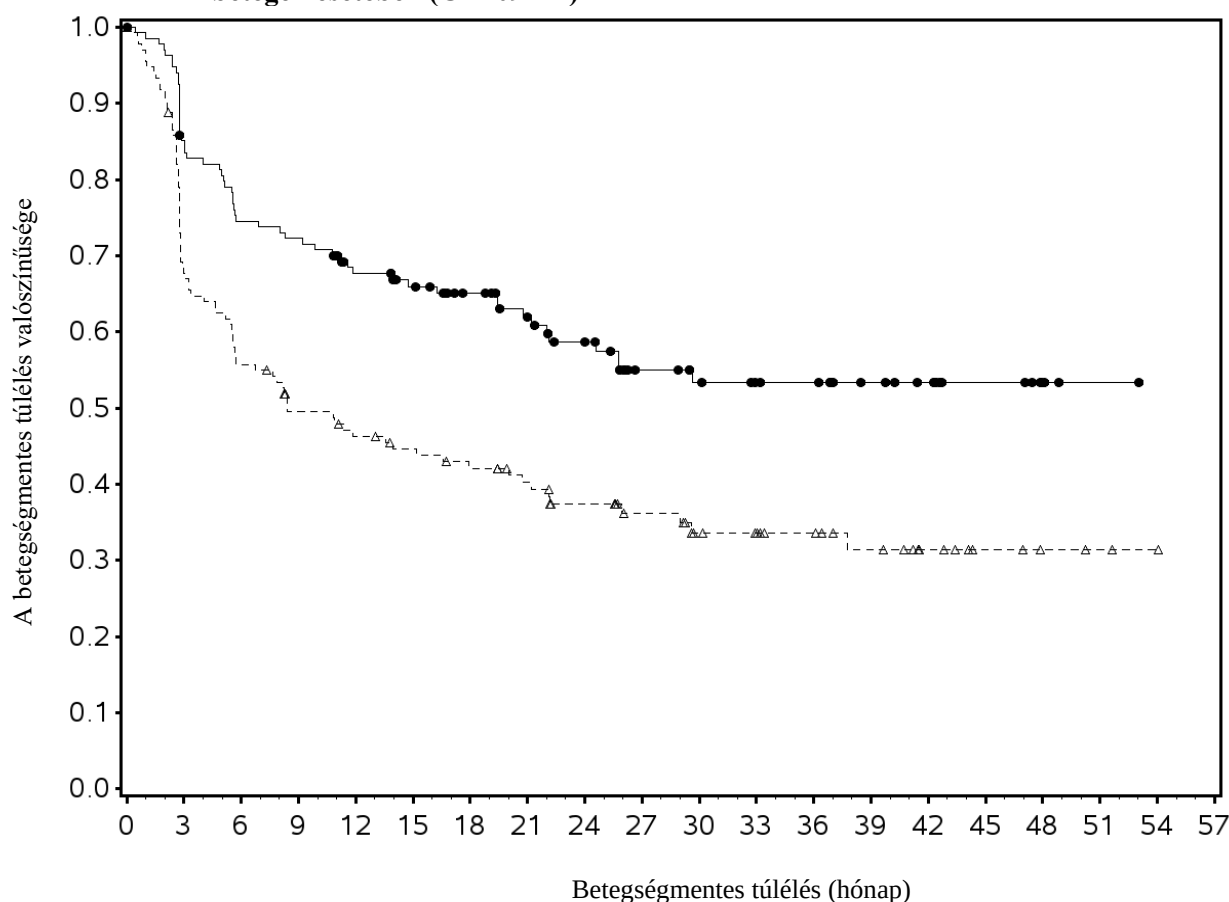
	nivolumab (n = 140)	placebo (n = 142)
Minimális utánkövetési idő 11,4 hónap		
Betegségmentes túlélés		
Események (%)	56 (40,0)	85 (59,9)
Relatív hazard (95%-os CI) ^a	0,53 (0,38; 0,75)	
Medián (95%-os CI) (hónap) ^b	NE (22,11; NB)	8,41 (5,59; 20,04)
Arány (95%-os CI) 6 hónap alatt	74,5 (66,2; 81,1)	55,7 (46,8; 63,6)
Arány (95%-os CI) 12 hónap alatt	67,6 (59,0; 74,9)	46,3 (37,6; 54,5)
Arány (95%-os CI) 24 hónap alatt	58,6 (49,3; 66,9)	37,4 (29,0; 45,8)

NE: nem érték el, NB: nem becsülhető.

^a Rétegzett Cox-féle arányos hazard modell. Relatív hazard a nivolumab esetében a placebohoz képest.

^b Kaplan-Meier becslések alapján.

26. ábra: A DFS Kaplan–Meier-görbéi a $\geq 1\%$ -os PD-L1 tumorsejt-expressziót mutató betegek esetében (CA209274)



A kockázatnak kitett betegek száma

placebo	142	90	74	62	57	53	49	44	36	29	23	21	18	14	9	5	3	2	1	0
nivolumab	140	113	99	96	85	75	67	58	50	38	33	30	29	22	19	8	3	1	0	0

---△--- placebo (események: 85/142), medián és 95%-os CI: 8,41 (5,59; 20,04)

—■— nivolumab (események: 56/140), medián és 95%-os CI: nem elérhető (22,11; nem elérhető)

Minimális utánkövetési idő 11,4 hónap

Feltáró jellegű leíró elemzést végeztek előre meghatározott alcsoportokkal a korábbi neoadjuváns kezelésként alkalmazott ciszplatin-kezelés alapján.

A $\geq 1\%$ -os PD-L1 tumorsejt-expressziót mutató betegek alcsoportjában, akik neoadjuváns kezelésben korábban ciszplatint kaptak ($n = 118$), a DFS HR 0,37 (95%-os CI: 0,22; 0,64) volt, a medián DFS-t nem érték el a nivolumab-karon, illetve 8,41 hónap volt a placebo karon. A $\geq 1\%$ -os PD-L1 tumorsejt-expressziót mutató betegek alcsoportjában, akik korábban nem kaptak ciszplatint neoadjuváns kezelés formájában ($n = 164$), a DFS HR 0,69 (95%-os CI: 0,44; 1,08) volt, a medián DFS 29,67 hónap volt a nivolumab-karon, illetve 11,37 hónap a placebo karon.

dMMR vagy MSI-H colorectalis carcinoma

Nyílt vizsgálat a nivolumab és ipilimumab kombináció értékelésére kemoterápiával összehasonlítva dMMR-ben vagy MSI-H CRC-ben szenvedő betegeknél, akik nem részesültek kezelésben a metasztatikus betegségre

Egy randomizált, többkaros, III. fázisú, nyílt vizsgálatban (CA2098HW) értékelték az 1 mg/ttkg ipilimumabbal kombinált 240 mg nivolumab 3 hetente adagolva, legfeljebb 4 dózisban, majd a 4 hetente alkalmazott 480 mg nivolumab monoterápia alkalmazásának biztonságosságát és hatásosságát a nem reszekábilis vagy metasztatikus CRC első vonalbeli kezelésében, ismert tumor MSI-H vagy dMMR státusszal. A vizsgálat kezelési karjai között szerepelt a nivolumab monoterápia, a ipilimumabbal kombinált nivolumab, vagy a vizsgálatot végző által választott kemoterápia. Az MSI-H vagy dMMR tumorstátuszt a helyi standard gyakorlatnak megfelelően határozták meg PCR, NGS vagy IHC vizsgálatokkal. Az MSI-H-státusz központi értékelését PCR (Idylla MSI) teszt segítségével, a dMMR-státuszét pedig IHC (Omnis MMR) teszt segítségével végezték el retrospektív módon a MSI-H/dMMR-státusz helyi meghatározásához használt tumormintákon. Azok a betegek, akiknél az MSI-H/dMMR-státuszt bármelyik központi vizsgálat megerősítette, alkották az elsődleges hatásossági populációt. A vizsgálatból kizárták azokat az agyi áttétes betegeket, akiknek tünetei voltak, aktív autoimmun betegségben szenvedtek, szisztémás kortikoszteroidokat vagy immunszuppresszív szereket kaptak, vagy akiket előzetesen immunellenőrzőpont-gátlókkal kezeltek. A randomizálást a tumor elhelyezkedése szerint rétegezték (jobb vs. bal). A kemoterápiás karba randomizált betegek a BICR által értékelt progresszió után nivolumab plusz ipilimumab kombinációt kaphattak.

Összesen 303, korábban nem kezelt, áttétes beteget randomizáltak a vizsgálatba, köztük 202 beteget az ipilimumabbal kombinált nivolumabra és 101 beteget kemoterápiára. Közülük 255 betegnek volt központilag megerősített MSI-H/dMMR-státusza, 171 betegnek az ipilimumabbal kombinált nivolumab karban és 84 betegnek a kemoterápiás karban. A nivolumab plusz ipilimumab karban a betegek 3 hetente 240 mg nivolumabot kaptak 3 hetente 1 mg/ttkg ipilimumabbal kombinálva, maximum 4 adagig, majd ezt követően 4 hetente 480 mg nivolumab monoterápiát. A kemoterápiás karban a betegek a következőket kapták: mFOLFOX6 (oxaliplatin, leukovorin és fluorouracil) bevacizumabbal vagy cetuximabbal vagy anélkül: 85 mg/m² oxaliplatin, 400 mg/m² leukovorin és 400 mg/m² fluorouracil bólus, majd 2400 mg/m² fluorouracil 46 órán keresztül, 2 hetente. 5 mg/kg bevacizumab vagy 500 mg/m² cetuximab az mFOLFOX6 előtt 2 hetente; vagy FOLFIRI (irinotekán, leukovorin és fluorouracil) bevacizumabbal vagy cetuximabbal vagy anélkül: 180 mg/m² irinotekán, 400 mg/m² leukovorin és 400 mg/m² fluorouracil bólus és 2400 mg/m² fluorouracil 46 órán keresztül, 2 hetente. 5 mg/ttkg bevacizumab vagy 500 mg/m² cetuximab a FOLFIRI előtt alkalmazva, 2 hetente. A kezelés a betegség progressziójáig, elfogadhatatlan toxicitás jelentkezéséig vagy, ipilimumabbal kombináltan alkalmazott nivolumab esetében, legfeljebb 24 hónapig folytatódott. A kombinációs terápiát az ipilimumabnak tulajdonítható mellékhatás miatt abbahagyó betegek számára engedélyezték a nivolumab monoterápiával való folytatást. A daganat RECIST 1.1. verzió szerinti értékelését az első 24 hétben hathetente, majd azt követően a 96. hétig 8 hetente, ezután a 146. hétig 16 hetente, majd 24 hetente végezték el.

Az összes randomizált, korábban metasztatikus betegség miatt nem kezelt beteg kiindulási jellemzői a következők voltak: a medián életkor 63 év (tartomány: 21-87 év), 46% ≥ 65 éves és 18% ≥ 75 éves; 46% férfi és 86% fehér bőrű volt. A kiindulási ECOG-teljesítménystátusz 0 (54%) és ≥ 1 (46%) volt; a daganat lokalizációja a betegek 68%-ánál jobb-, illetve 32%-ánál baloldali volt; és a 223 ismert státuszú beteg közül 39 betegnél igazolódott Lynch-szindróma. A korábban metasztatikus betegség miatt nem kezelt, központilag megerősített MSI-H/dMMR-státuszú, randomizált betegek kiindulási jellemzői megegyeztek az összes randomizált, korábban nem kezelt betegével. A kemoterápiára randomizált 101 beteg közül 88 részesült kemoterápiában a protokoll szerint, beleértve az oxaliplatin-

tartalmú (58%) és az irinotekán-tartalmú (42%) kezeléseket. Ezenkívül 66 beteg kapott célzott készítményt, azaz bevacizumabot (64%) vagy cetuximabot (11%).

A vizsgálat elsődleges hatásossági mutatója a RECIST 1.1. verzió szerinti, BICR által értékelt PFS volt. A további hatásossági mutatók közé tartozott a BICR által értékelt ORR, az OS és a válasz időtartama.

A vizsgálat a tervezett időközi elemzés során elérte az elsődleges végpontot, és a BICR által értékelt PFS statisztikailag szignifikáns javulását igazolta a központilag megerősített MSI-H/dMMR-státuszú betegek esetében, az ipilimumabbal kombinált nivolumab karban a kemoterápiás karhoz képest. A BICR által értékelt PFS-eredményeket a 40. táblázat és a 27. ábra mutatja be. Ezen időközi elemzés idején a többi végpontot, beleértve a nivolumab monoterápiás kar adatait, a vizsgálati hierarchia miatt nem tesztelték.

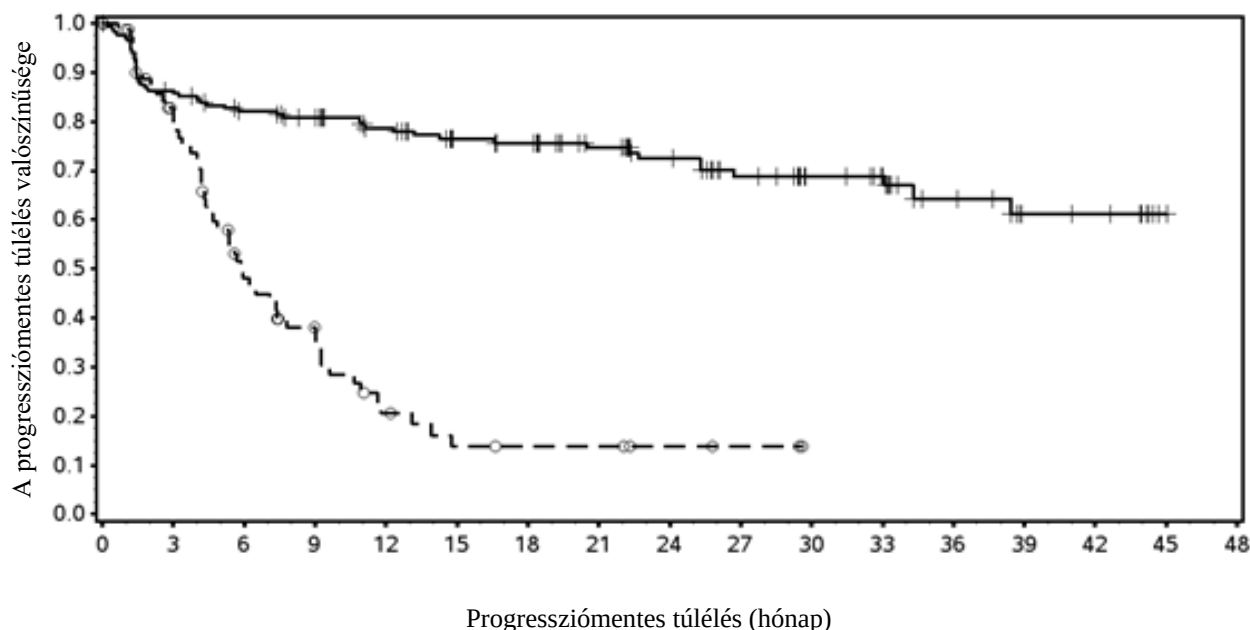
40. táblázat: Hatásossági eredmények a központilag megerősített MSI-H/dMMR CRC első vonalbeli kezelésében (CA2098HW)^a

	nivolumab + ipilimumab (n = 171)	kemoterápia (n = 84)
Progressziómentes túlélés		
Események	48 (28%)	52 (62%)
Relatív hazard		0,21
95%-os CI		(0,14; 0,32)
p-érték ^b		< 0,0001
Medián (95%-os CI) (hónap)	Nem került elézésre (38,4; nem került elézésre)	5,9 (4,4; 7,8)

a 31,5 hónapos medián utánkövetés (tartomány: 6,1-48,4 hónap).

b Stratifikált kétoldalas logrank-próba alapján.

27. ábra: A PFS Kaplan–Meier-görbéje MSI-H/dMMR központilag megerősített CRC-ben szenvedő betegek első vonalbeli kezelésében (CA2098HW)



A kockázatnak kitett betegek száma

nivolumab + ipilimumab

171 144 132 122 108 95 92 77 64 53 42 37 22 10 9 1 0

kemoterápia

84 53 29 20 10 6 5 5 3 2 0 0 0 0 0 0 0

—+— nivolumab + ipilimumab (események: 48/171), medián és 95%-os CI: nem elérhető (38,44; nem elérhető)

--- O --- kemoterápia (események: 52/84), medián és 95%-os CI: 5,85 (4,37; 7,79)

Az ipilimumabbal kombinált nivolumab nyílt vizsgálata dMMR vagy MSI-H CRC-ben szenvedő olyan betegeknél, akik korábban fluoropirimidin-alapú kombinált kemoterápiában részesültek

A dMMR vagy MSI-H metasztatikus colorectalis carcinoma kezelésére 1 mg/ttkg ipilimumabbal kombinált 3 mg/ttkg nivolumab biztonságosságát és hatásosságát egy II. fázisú, multicentrikus, nyílt elrendezésű, egykaros vizsgálatban (CA209142) értékelték.

A vizsgálatban olyan (18 éves vagy idősebb), helyi szinten meghatározott dMMR vagy MSI-H státuszú betegek vettek részt, akiknek betegsége a korábbi fluoropirimidin és oxaliplatin vagy irinotekán-terápia alatt vagy azt követően progrediált, vagy akik ezt a terápiát nem tolerálták. Azoknál a betegeknél, akiknek a legutóbbi megelőző terápiáját adjuváns kezelés keretében végezték, az adjuváns kemoterápia befejezésekor vagy az azt követő 6 hónapon belül kellett bekövetkeznie a progressziónak. A betegek ECOG-teljesítményszám-pontszáma 0 vagy 1 volt, és a daganatuk PD-L1 státuszára való tekintet nélkül kerültek bevonásra. Azokat a betegeket, akiknek aktív agyi metasztatizisaik, aktív autoimmun betegségük volt, vagy egészségi állapotuk szisztémás immunszuppressziót igényelt, kizárták a klinikai vizsgálatból.

Összesen 119 beteget kezeltek 3 hetente 3 mg/ttkg, intravénásan 60 perc alatt beadott nivolumab és 1 mg/ttkg, intravénásan 90 perc alatt beadott ipilimumab kombinációjával, 4 dózisban, majd ezt követően kéthetente 3 mg/ttkg nivolumab-monoterápiával. A kezelést addig folytatták, amíg kedvező klinikai hatás volt észlelhető, vagy amíg a kezelés már nem volt tovább tolerálható. A daganat RECIST 1.1. verzió szerinti értékelését az első 24 hétben hathetente, majd azt követően 12 hetente végezték el. Az elsődleges végpont a vizsgálatot végző által értékelt objektív válaszadási arány volt. A másodlagos végpontok a kezelési módokat nem ismerő, független központi felülvizsgáló (Blinded Independent Central Reviewer, BICR) által értékelt objektív válaszadási arány és a betegségkontroll arány voltak. Az objektív válaszadási arány elemzése magába foglalta a válaszig eltelt idő és a válasz időtartamának az elemzését. A feltárási végpontok a PFS és az OS voltak.

A medián életkor 58 év volt (tartomány: 21–88); a betegek 32%-a ≥ 65 éves, 9% pedig ≥ 75 éves, 59% férfi és 92% fehérbőrű volt. A kiindulási ECOG-teljesítményszűz 0 (45%) vagy 1 (55%) volt, a betegek 25%-a volt BRAF-mutációpozítív, 37%-a KRAS mutációpozítív, 12%-a pedig ismeretlen státuszú. A 119 kezelt beteg közül 109 kapott korábban fluoropirimidin alapú kemoterápiát metasztatizáló betegség miatt, 9-en pedig adjuváns kezelésként. A vizsgálatba való beválasztás előtt a 119 kezelt beteg közül 118 (99%) fluorouracilt, 111 (93%) oxaliplatint, 87 (73%) irinotekánt kapott a korábbi terápiák részeként; 82 (69%) pedig előzőleg fluoropirimidin-, oxaliplatin- és irinotekán-kezelésben részesült. 23%, 36%, 24% és 16% kapott sorrendben 1, 2, 3, illetve 4 vagy több korábbi terápiát, és a betegek 29%-a kapott EGFR-gátlót.

A hatásossági eredmények (minimum 46,9 hónap utánkövetés, 51,1 hónap medián utánkövetés) a 41. táblázatban kerülnek bemutatásra.

41. táblázat: Hatásossági eredmények (CA209142)*

	nivolumab + ipilimumab (n = 119)
Megerősített objektív válasz, n (%)	77 (64,7)
(95%-os CI)	(55,4; 73,2)
Teljes válasz (CR), n (%)	15 (12,6)
Részleges válasz (PR), n (%)	62 (52,1)
Állapotstabilizálódás (SD), n (%)	25 (21,0)
A válaszreakció időtartama	
Medián (tartomány) hónap	NR (1,4; 58,0+)
A válaszig eltelt medián időtartam	
Hónap (tartomány)	2,8 (1,1; 37,1)

* a vizsgálatot végző értékelése alapján

„+” cenzorált megfigyelést jelez.

NE= Nem érték el

A BICR által értékelt objektív válaszadási arány 61,3% (95%-os CI: 52,0; 70,1) volt, beleértve a 20,2%-os CR arányt (95%-os CI: 13,4; 28,5), a 41,2%-os PR-arányt (95%-os CI: 32,2; 50,6) és a 22,7%-ban jelentett stabil betegségállapotot. A BICR általi értékelés általában összhangban volt a vizsgálatot végző értékelésével. A BRAF- vagy KRAS-mutációs státusztól és a tumor PD-L1-expressziós szintjétől függetlenül megerősített válaszokat figyeltek meg.

A 119 közül 11 (9,2%) beteg volt ≥ 75 éves. A vizsgálatot végző által értékelt objektív válaszadási arány a ≥ 75 éves betegek esetében 45,5% (95%-os CI: 16,7; 76,6) volt.

A nyelőcső laphámsejtes carcinomája

Randomizált, III. fázisú vizsgálat a nivolumab-monoterápia értékelésére, korábban kezelt betegeknek (ONO-4538-24/ CA209473)

A monoterápiában adott 240 mg nivolumab biztonságosságát és hatásosságát a nem reszekálható, előrehaladott, kiújuló vagy metasztatikus laphámsejtes nyelőcsőcarcinoma (OSCC) kezelésére egy III. fázisú, randomizált, aktív kontrolllos, nyílt elrendezésű vizsgálatban (ONO-4538-24/CA209473) értékelték. A vizsgálatban olyan felnőttek (20 éves vagy idősebb) vettek részt, akik nem reagáltak vagy intoleránsak voltak legalább egy fluoropirimidinnel kombinált platinaalapú kezelésre, és a betegek beválasztása független volt a tumor PD-L1--expresszió szintjétől. Azokat a betegeket, akik refrakterek vagy intoleránsak voltak a taxán-terápiára, tünetekkel járó vagy kezelést igénylő agyi metastasisaik voltak, aktív autoimmun-betegségük volt, egészségi állapotuk szisztémás immunszuppressziót igényelt, illetve azokat, akiknél nyilvánvaló tumorinvázió volt a nyelőcső környéki szervekben (pl. az aorta és a légutak) kizárták a vizsgálatból.

Összesen 419 beteget randomizáltak 1:1 arányban, akik vagy 240 mg nivolumabot kaptak intravénásan 30 perc alatt minden második héten (n = 210) vagy a vizsgálatot végző által választott taxán kemoterápiát: minden harmadik héten 75 mg/m² docetaxel intravénásan (n = 65) vagy

100 mg/m² paklitaxel intravénásan hetente egyszer hat héten át, utána egy hét kihagyással (n = 144). A randomizálást a helyszín (Japán vs. a világ többi része), a metasztatizáló szervek száma (≤ 1 vs. ≥ 2) és a tumor PD-L1-expresszió ($\geq 1\%$ vs. $< 1\%$ vagy nem meghatározott) szerint stratifikálták. A kezelést a vizsgálatot végző által a RECIST 1.1-es verziója alapján értékelt betegség progressziójáig vagy elfogadhatatlan mértékű toxicitásig folytatták. A daganat-értékeléseket 1 éven át 6 hetente, majd ezt követően 12 hetente végezték. A vizsgálatot végző által értékelt kezdeti progresszió utáni kezelés akkor volt megengedett a nivolumabot kapó betegeknél, ha nem volt gyors progresszió, a vizsgáló kedvező hatásként értékelt, a kezeléssel szemben tolerancia mutatkozott, stabil volt a teljesítménystatusz, és akiknél a progresszió utáni kezelés nem késleltette a betegség progressziójával összefüggő súlyos szövődmények (pl. agyi metastasis) megelőzését célzó azonnali beavatkozást. Az elsődleges hatásossági végpont a teljes túlélés (OS) volt. A legfontosabb másodlagos hatásossági végpont a vizsgálatot végző által értékelt objektív válaszadási arány (objective response rate – ORR) és a progressziómentes túlélés (progression-free survival – PFS) volt. További előre meghatározott alcsoport-analíziseket végeztek a tumor PD-L1-expressziója hatásosságának értékelésére előre meghatározott 1%-os expressziós szintnél. A daganat PD-L1-expresszióját PD-L1 immunhisztokémiai (ICH) 28-8 pharmDx vizsgálattal határozták meg.

A kiindulási jellemzők általában egyensúlyban voltak a két csoportban. A medián életkor 65 év volt (tartomány: 33–87), 53%-uk ≥ 65 éves, 10%-uk ≥ 75 éves, 87%-uk férfi, 96%-uk ázsiai és 4%-uk fehérbőrű volt. A kiindulási ECOG-teljesítménystatusz 0 (50%) vagy 1 (50%) volt.

A minimum 17,6 hónapos követéssel a vizsgálat az OS statisztikailag szignifikáns javulását igazolta a nivolumabra randomizált betegeknél a vizsgáló által választott taxán kemoterápiához viszonyítva. A hatásossági eredményeket a 42. táblázat és a 28. ábra mutatja be.

Az első 2,5 hónapban a betegek nagyobb arányánál észleltek halálozást a nivolumab-karon (32/210, 15,2%), a kemoterápiás karhoz viszonyítva (15/209, 7,2%). A korai halálozással összefüggő konkrét tényező(ke)t nem tudtak azonosítani.

42. táblázat: Hatásossági eredmények (ONO-4538-24/CA209473)

	Nivolumab (n = 210)	A vizsgálatot végző által választott kezelés (n = 209)
Teljes túlélés^a		
Események	160 (76%)	173 (83%)
Relatív hazard (95%-os CI) ^b		0,77 (0,62; 0,96)
p-érték ^c		0,0189
Medián (95%-os CI) (hónap)	10,9 (9,2; 13,3)	8,4 (7,2; 9,9)
Objektív válaszarány^{d,e}	33 (19,3%)	34 (21,5%)
(95%-os CI)	(13,7; 26,0)	(15,4; 28,8)
Teljes válasz	1 (0,6%)	2 (1,3%)
Részleges válasz	32 (18,7%)	32 (20,3%)
Stabil betegség	31 (18,1%)	65 (41,1%)
A válasz medián időtartama (95%-os CI) (hónap)	6,9 (5,4; 11,1)	3,9 (2,8; 4,2)
Progressziómentes túlélés^a		
Események	187 (89%)	176 (84%)
Medián (95%-os CI) (hónap)	1,7 (1,5; 2,7)	3,4 (3,0; 4,2)
Relatív hazard (95%-os CI) ^b		1,1 (0,9; 1,3)

^a ITT-elemzés alapján.

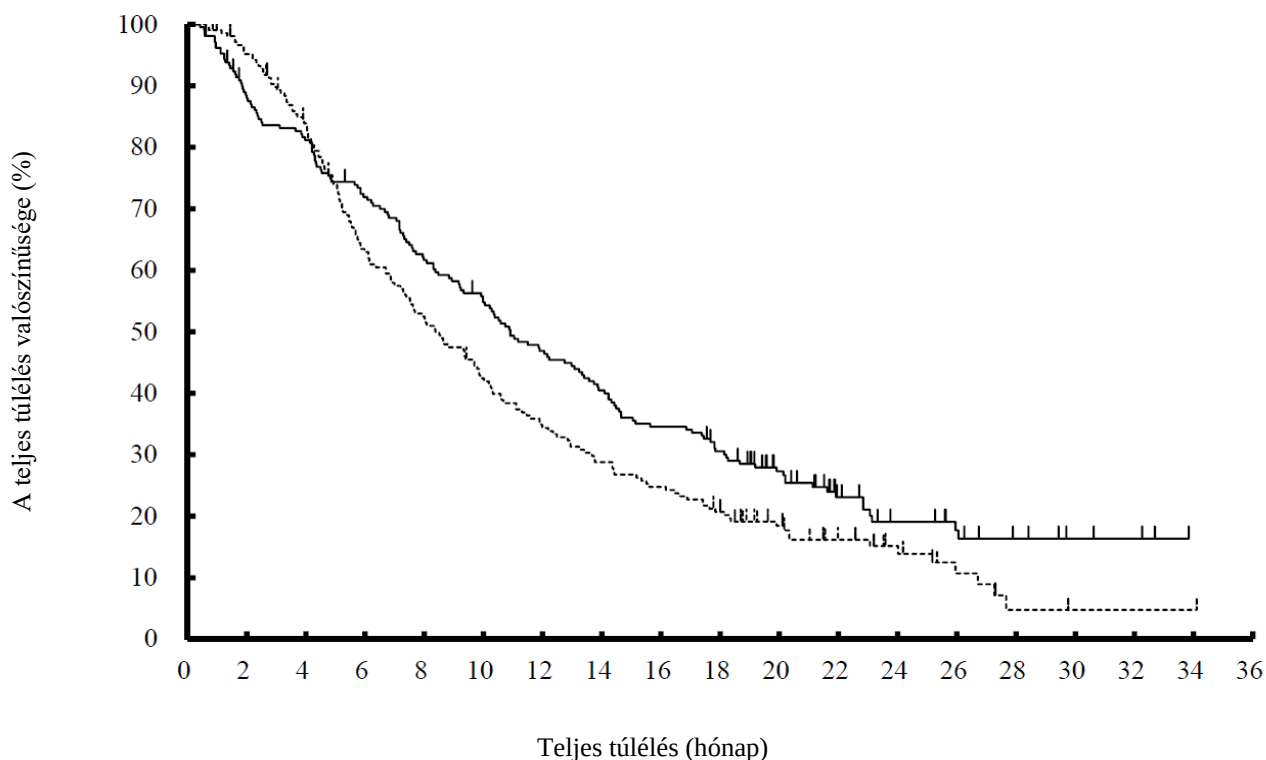
^b Stratifikált arányossági hazard modell alapján.

^c Stratifikált lograng-próba alapján.

^d A Response Evaluable Set (RES) elemzés alapján, n = 171 a nivolumab-csoportban és n = 158 a vizsgálatot végző által választott csoportban.

^e Nem szignifikáns, p-érték 0,6323.

28. ábra: A teljes túlélés Kaplan–Meier-féle görbéje (ONO-4538-24/CA209473)



A veszélyeztetett betegek száma

nivolumab

210 182 167 147 126 111 95 82 70 60 43 25 17 13 7 4 3 0 0

a vizsgáló által választott kezelés

209 196 169 126 105 84 68 57 49 40 27 17 12 6 2 1 1 1 0

———— nivolumab - - - - - a vizsgáló által választott kezelés

A 419 beteg közül 48%-nak volt $\geq 1\%$ a tumor PD-L1-expressziója. A betegek fennmaradó 52%-a esetében a tumor PD-L1-expressziója $<1\%$ volt. A pozitív tumor PD-L1 alcsoportban a teljes túlélés (OS) relatív hazárd értéke (HR) 0,69 (95%-os CI: 0,51; 0,94), a medián túlélés sorrendben 10,9 és 8,1 hónap volt a nivolumab-, illetve a vizsgálatot végző által választott taxán kemoterápiás karon. A negatív tumor PD-L1 OSCC alcsoportban a teljes túlélésre (OS) vonatkozó relatív hazárd értéke (HR) 0,84 (95%-os CI: 0,62; 1,14), a medián túlélés sorrendben 10,9 és 9,3 hónap volt a nivolumab-, illetve a kemoterápiás karon.

Randomizált, III. fázisú vizsgálat az ipilimumabbal kombinált nivolumab és a kemoterápia összehasonlítására, valamint a kemoterápiával kombinációban adott nivolumab és a kemoterápia összehasonlítására, első vonalbeli kezelésként (CA209648)

Az ipilimumabbal kombinációban adott nivolumab és a kemoterápiával kombinációban adott nivolumab biztonságosságát és hatásosságát egy randomizált, aktív készítménnyel kontrollált, nyílt vizsgálatban értékelték (CA209648). A vizsgálatba felnőtt (18 éves vagy idősebb), korábban nem kezelt, nem reszekálható, előrehaladott, recidiváló vagy metasztatizáló OSCC-ben szenvedő betegeket vontak be. A betegeket a PD-L1-tumor státuszuktól függetlenül vonták be a vizsgálatba, és a PD-L1-tumorsejt expresszióját a PD-L1 IHC 28-8 pharmDx assay segítségével határozták meg. A betegeknél feltétel volt a nyelőcső laphámsejtes carcinomájának vagy adenosquamosus carcinomájának jelenléte, amely nem volt alkalmas kemoradiációra és/vagy műtéti eltávolításra. Korábbi adjuváns, neoadjuváns vagy definitív kemoterápia, sugárkezelés vagy kemoradioterápia megengedett volt, ha azt a vizsgálatba való beválasztás előtt kuratív szándékú kezelés részeként adták. A vizsgálatból kizárták azokat a betegeket, akiknek a kiindulási teljesítménypontszáma ≥ 2 volt, akiknek tüneteket okozó agyi áttétei voltak, akiknek aktív autoimmun betegségük volt, akik szisztémás kortikoszteroidokat vagy immunszuppresszív szereket kaptak, illetve akiknél a nyelőcsőtumorról szomszédos szervekbe való

nyilvánvaló tumorinvázió miatt nagy volt a vérzés vagy sipoly kialakulásának kockázata. A randomizálást a PD-L1–tumorsejt státusza ($\geq 1\%$ vs. $< 1\%$ vagy meghatározatlan), a régió (Kelet-Ázsia vs. Ázsia többi része vs. a világ többi része), az ECOG teljesítménystátusz (0 vs. 1) és a metasztatizáló szervek száma (≤ 1 vs. ≥ 2) szerint rétegezték.

Összesen 970 beteget randomizáltak, akik ipilimumabbal kombinált nivolumab ($n = 325$), nivolumab és kemoterápia kombinációt ($n = 321$) vagy kemoterápiát ($n = 324$) kaptak. Közülük 473 beteg esetében a PD-L1–tumorsejtek expressziója $\geq 1\%$ volt, az ipilimumabbal kombinált nivolumab-karban 158 beteg, a nivolumab és kemoterápia-karban 158 beteg, a kemoterápiás karban pedig 157 beteg esetében. Az ipilimumabbal kombinált nivolumab-karban a betegek kéthetente 3 mg/ttkg nivolumabot kaptak hathetente 1 mg/ttkg ipilimumabbal kombinálva, a kemoterápiával kombinációban adott nivolumab-karban pedig a betegek kéthetente 240 mg nivolumabot kaptak az 1. és 15. napon, 800 mg/m²/nap fluorouracilt intravénásan az 1–5. napon (5 napon keresztül), és 80 mg/m² ciszplatint intravénásan az 1. napon (egy 4 hetes ciklusban). A kemoterápiás karban a betegek 800 mg/m²/nap fluorouracilt kaptak intravénásan az 1–5. napon (5 napon keresztül), és 80 mg/m² ciszplatint intravénásan az 1. napon (egy 4 hetes ciklusban). A kezelés a betegség progressziójáig, elfogadhatatlan toxicitás jelentkezéséig vagy legfeljebb 24 hónapig tartott. Azoknak az ipilimumabbal kombinált nivolumab-karba beválogatott betegeknek, akik az ipilimumabnak tulajdonítható mellékhatás miatt hagyták abba a kombinációs terápiát, engedélyezték a nivolumab monoterápiaként való folytatását. Azoknál a nivolumab plusz kemoterápia karba beválogatott betegeknél, akiknél a fluorouracil és/vagy ciszplatin alkalmazását abbahagyták, megengedett volt a kezelés folytatása a kezelési séma többi összetevőjével.

A kiindulási jellemzők általában kiegyensúlyozottak voltak a kezelési csoportokban. A $\geq 1\%$ -os PD-L1–tumorsejt-expressziót mutató betegeknél a medián életkor 63 év volt (tartomány: 26–85), 8,5%-uk ≥ 75 éves, 81,8%-uk férfi, 73,1%-uk ázsiai és 23,3%-uk fehérbőrű volt. A betegeknél a nyelőcső szövettanilag igazolt laphámsejtes carcinomája (98,9%) vagy adenosquamosus carcinomája (1,1%) volt jelen. A kiindulási ECOG-teljesítménystátusz 0 (45,2%) vagy 1 (54,8%) volt.

Ipilimumabbal kombinált nivolumab vs. kemoterápia

Az elsődleges hatásossági mutató a PFS (BICR alapján) és az OS volt, amelyeket a $\geq 1\%$ -os PD-L1 tumorsejt-expressziót mutató betegeknél értékelték. Az előre meghatározott hierarchikus vizsgálat szerinti másodlagos végpontok közé tartozott az OS, a PFS (BICR szerint) és az ORR (BICR szerint) minden randomizált betegnél. A RECIST v1.1 szerinti daganatértékelésekre 6 hetente került sor a 48. hétig (a 48. hetet is beleértve), majd ezt követően 12 hetente.

Az előre meghatározott elsődleges elemzés során, legalább 13,1 hónapos utánkövetési idővel, a vizsgálat statisztikailag szignifikáns javulást mutatott az OS tekintetében a $\geq 1\%$ -os PD-L1 tumorsejt-expressziót mutató betegeknél. A hatásossági eredményeket a 43. táblázat mutatja be.

43. táblázat: Hatásossági eredmények a $\geq 1\%$ -os PD-L1 tumorsejt-expressziót mutató betegek esetében (CA209648)

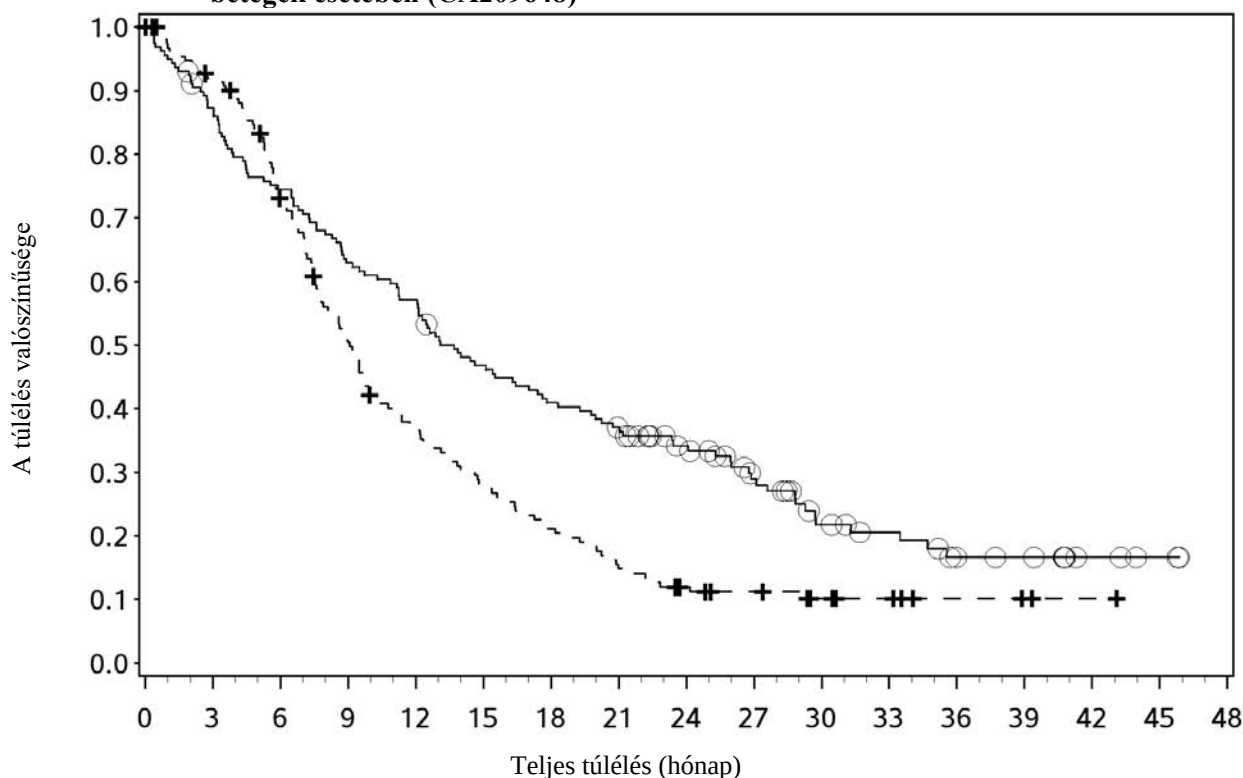
	nivolumab + ipilimumab (n = 158)	kemoterápia ^a (n = 157)
Teljes túlélés		
Események	106 (67,1%)	121 (77,1%)
Relatív hazard (98,6%-os CI) ^b		0,64 (0,46; 0,90)
p-érték ^c		0,0010
Medián (95%-os CI) (hónap) ^d	13,70 (11,24, 17,02)	9,07 (7,69; 9,95)
Arány (95%-os CI) 12 hónap alatt ^d	57,1 (49,0, 64,4)	37,1 (29,2; 44,9)

	nivolumab + ipilimumab (n = 158)	kemoterápia^a (n = 157)
Progressziómentes túlélés^e		
Események	123 (77,8%)	100 (63,7%)
Relatív hazard (98,5%-os CI) ^b	1,02 (0,73; 1,43)	
p-érték ^c	0,8958	
Medián (95%-os CI) (hónap) ^d	4,04 (2,40; 4,93)	4,44 (2,89; 5,82)
Arány (95%-os CI) 12 hónap alatt ^d	26,4 (19,5; 33,9)	10,5 (4,7; 18,8)
Összesített válaszarány, n (%)^e		
(95%-os CI)	56 (35,4) (28,0; 43,4)	31 (19,7) (13,8; 26,8)
Teljes válasz	28 (17,7)	8 (5,1)
Részleges válasz	28 (17,7)	23 (14,6)
A válasz időtartama^e		
Medián (95%-os CI) (hónap) ^d	11,83 (7,10; 27,43)	5,68 (4,40; 8,67)
Tartomány	1,4 ⁺ , 34,5 ⁺	1,4 ⁺ , 31,8 ⁺
^a	Fluorouracil és ciszplatin.	
^b	Stratifikált Cox-féle arányos hazard modell alapján.	
^c	Stratifikált kétoldalas logrank-próba alapján.	
^d	Kaplan-Meier-bebecslések alapján.	
^e	BICR szerint értékelve.	

A legalább 20 hónapos utánkövetési idővel végzett aktualizált leíró elemzés során az OS javulása összhangban volt az elsődleges elemzés eredményeivel. A medián OS 13,70 hónap volt (95%-os CI: 11,24; 17,41) az ipilimumabbal kombinált nivolumab esetében, illetve 9,07 hónap (95%-os CI: 7,69; 10,02) a kemoterápia esetében (HR = 0,63; 95%-os CI: 0,49; 0,82). A medián PFS 4,04 hónap volt (95%-os CI: 2,40; 4,93) a nivolumab plusz ipilimumab esetében, illetve 4,44 hónap (95%-os CI: 2,89; 5,82) a kemoterápia esetében (HR = 1,02; 95%-os CI: 0,77; 1,34). Az ORR 35,4% volt (95%-os CI: 28,0; 43,4) az ipilimumabbal kombinált nivolumab esetében, illetve 19,7% (95%-os CI: 13,8; 26,8) a kemoterápia esetében.

A 20 hónapos minimális utánkövetési idővel kapott teljes túlélés Kaplan–Meier-görbéit a 29. ábra mutatja be.

29. ábra: Az OS Kaplan–Meier-görbéi a $\geq 1\%$ -os PD-L1 tumorsejt-expressziót mutató betegek esetében (CA209648)



A kockázatnak kitett betegek száma

nivolumab + ipilimumab

158 136 116 98 89 72 63 55 43 31 20 16 10 9 4 2 0

kemoterápia

157 137 107 73 53 40 30 21 15 12 8 6 3 2 1 0 0

—○— nivolumab + ipilimumab (események: 119/158), medián és 95%-os CI: 13,70 (11,24; 17,41)

---+--- kemoterápia (események: 130/157), medián és 95%-os CI: 9,07 (7,69; 10,02)

A 2021. aug. 23-i adatbáziszárás alapján; minimális utánkövetési idő 20 hónap

Kemoterápiával kombinált nivolumab vs. kemoterápia

Az elsődleges hatásossági mutató a PFS (BICR szerint) és az OS volt a $\geq 1\%$ -os PD-L1 tumorsejt-expressziót mutató betegeknél. Az előre meghatározott hierarchikus tesztelés szerinti másodlagos végpontok közé tartozott az OS, a PFS (BICR szerint) és az ORR (BICR szerint) valamennyi randomizált beteg esetében. A RECIST v1.1 szerinti daganatértékelésekre 6 hetente került sor a 48. hétig (a 48. hetet is beleértve), majd ezt követően 12 hetente.

Az előre meghatározott elsődleges elemzés során, legalább 12,9 hónapos utánkövetési idővel, a vizsgálat statisztikailag szignifikáns javulást mutatott az OS és PFS tekintetében a $\geq 1\%$ -os PD-L1 tumorsejt-expressziót mutató betegeknél. A hatásossági eredményeket a 44. táblázat mutatja be.

44. táblázat: Hatásossági eredmények a $\geq 1\%$ -os PD-L1 tumorsejt-expressziót mutató betegek esetében (CA209648)

	nivolumab + kemoterápia (n = 158)	kemoterápia^a (n = 157)
Teljes túlélés		
Események	98 (62,0%)	121 (77,1%)
Relatív hazard (99,5%-os CI) ^b	0,54 (0,37; 0,80)	
p-érték ^c	< 0,0001	
Medián (95%-os CI) (hónap) ^d	15,44 (11,93; 19,52)	9,07 (7,69; 9,95)
Arány (95%-os CI) a 12. hónapban ^d	58,0 (49,8; 65,3)	37,1 (29,2; 44,9)
Progressziómentes túlélés^e		
Események	117 (74,1%)	100 (63,7%)
Relatív hazard (98,5%-os CI) ^b	0,65 (0,46; 0,92)	
p-érték ^c	0,0023	
Medián (95%-os CI) (hónap) ^d	6,93 (5,68; 8,34)	4,44 (2,89; 5,82)
Arány (95%-os CI) a 12. hónapban ^d	25,4 (18,2; 33,2)	10,5 (4,7; 18,8)
Összesített válaszarány, n (%)^e		
(95%-os CI)	84 (53,2) (45,1; 61,1)	31 (19,7) (13,8; 26,8)
Teljes válasz	26 (16,5)	8 (5,1)
Részleges válasz	58 (36,7)	23 (14,6)
A válasz időtartama^e		
Medián (95%-os CI) (hónap) ^d	8,38 (6,90; 12,35)	5,68 (4,40; 8,67)
Tartomány	1,4 ⁺ , 34,6	1,4 ⁺ , 31,8 ⁺

^a Fluorouracil és ciszplatin.

^b Stratifikált Cox-féle arányos hazard modell alapján.

^c Stratifikált kétoldalas logrank-próba alapján.

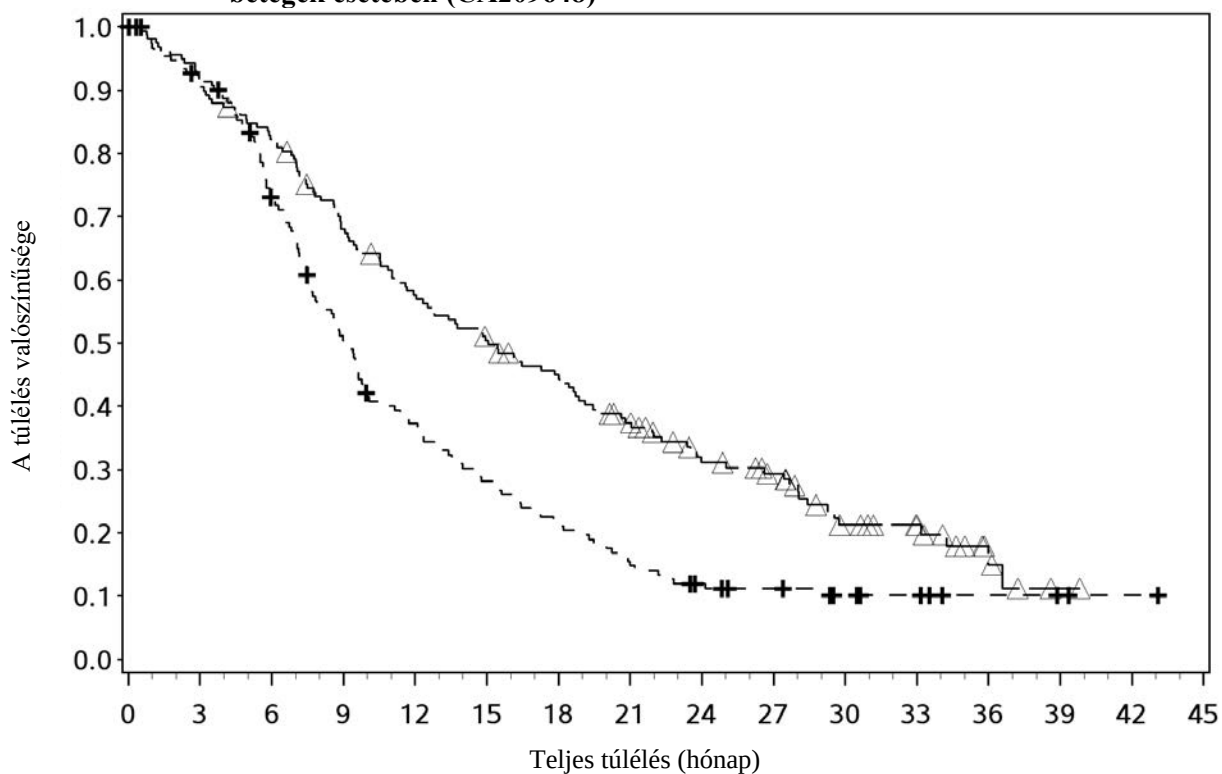
^d Kaplan-Meier becslések alapján.

^e BICR szerint értékelve.

A legalább 20 hónapos utánkövetési idővel végzett aktualizált leíró elemzés során az OS javulása összhangban volt az elsődleges elemzés eredményeivel. A medián OS 15,05 hónap volt (95%-os CI: 11,93; 18,63) a nivolumab plusz kemoterápia esetében, illetve 9,07 hónap (95%-os CI: 7,69; 10,02) a kemoterápia esetében (HR = 0,59; 95%-os CI: 0,46; 0,76). A medián PFS 6,93 hónap volt (95%-os CI: 5,68; 8,35) a nivolumab plusz kemoterápia esetében, illetve 4,44 hónap (95%-os CI: 2,89; 5,82) a kemoterápia esetében (HR = 0,66; 95%-os CI: 0,50; 0,87). Az ORR 53,2% volt (95%-os CI: 45,1; 61,1) a kemoterápiával kombinált nivolumab esetében, illetve 19,7% (95%-os CI: 13,8; 26,8) a kemoterápia esetében.

A 20 hónapos minimális utánkövetési idővel kapott teljes túlélés és progressziómentes túlélés Kaplan-Meier-görbéit a 30. és a 31. ábra mutatja be.

30. ábra: Az OS Kaplan–Meier-görbéi a $\geq 1\%$ -os PD-L1 tumorsejt-expressziót mutató betegek esetében (CA209648)



A veszélyeztetett betegek száma

nivolumab + kemoterápia

158 143 129 105 88 76 66 52 38 32 19 15 5 1 0 0

kemoterápia

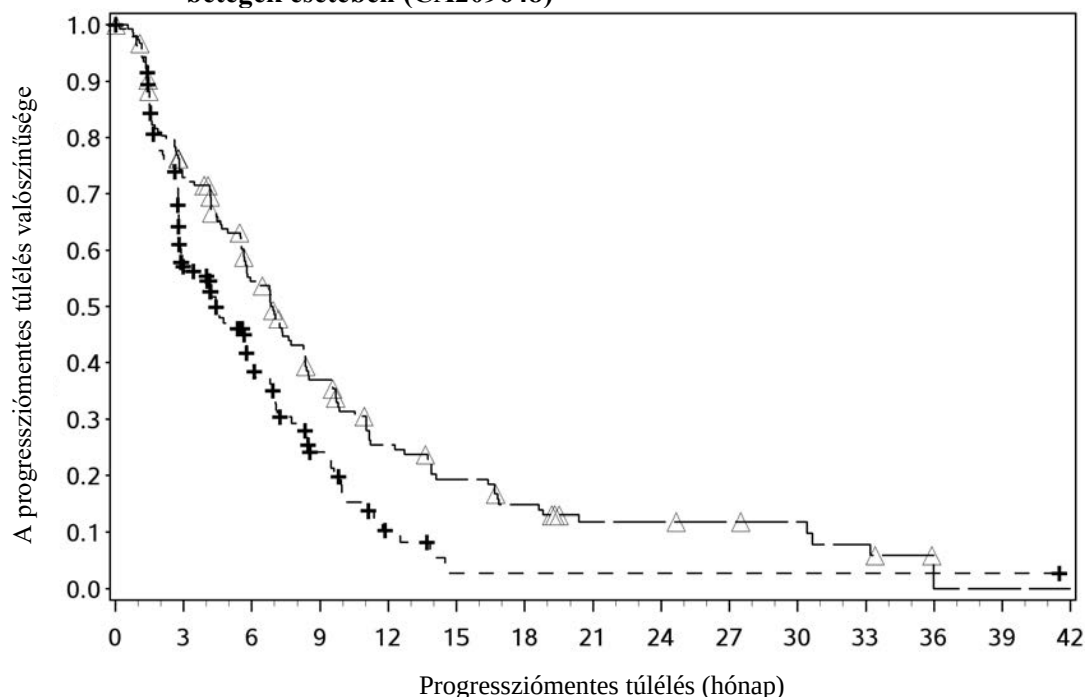
157 137 107 73 53 40 30 21 15 12 8 6 3 2 1 0

---△--- nivolumab + kemoterápia (események: 118/158), medián és 95%-os CI: 15,05 (11,93; 18,63)

---+--- kemoterápia (események: 130/157), medián és 95%-os CI: 9,07 (7,69; 10,02)

A 2021. aug. 23-i adatbáziszárás alapján; minimális utánkövetési idő 20 hónap

31. ábra: Az PFS Kaplan–Meier-görbéi a $\geq 1\%$ -os PD-L1 tumorsejt-expressziót mutató betegek esetében (CA209648)



A kockázatnak kitett betegek száma

nivolumab + kemoterápia

158 107 75 47 30 22 16 10 10 7 6 4 0 0 0

kemoterápia

157 68 36 17 5 1 1 1 1 1 1 1 1 1 0

---△--- nivolumab + kemoterápia (események: 123/158), medián és 95%-os CI: 6,93 (5,65; 8,35)

---+--- kemoterápia (események: 101/157), medián és 95%-os CI: 4,44 (2,89; 5,82)

A 2021. aug. 23-i adatbáziszárás alapján; minimális utánpótlási idő 20 hónap

A nyelőcső vagy a gastroesophagealis junkció daganatának adjuváns kezelése.

A nyelőcső vagy a gastroesophagealis junkció daganatában szenvedő betegek adjuváns kezelésére adott nivolumab-monoterápia biztonságosságát és hatásosságát egy III. fázisú multicentrikus, randomizált, placebo kontrolllos, kettős vak vizsgálatban (CA209577) értékelték. A vizsgálatban olyan felnőtt betegek vettek részt, akik CRT-kezelést kaptak, majd ezt követően a karcinómájukat komplett sebési reszekcióval eltávolították a randomizációt megelőző 16 héten belül, és akiknél patológiai reziduális betegséget igazolt a vizsgálóorvos, legalább ypN1-t vagy ypT1-t. Azokat a betegeket, akiknek a kiindulási teljesítménypontszáma ≥ 2 volt, nem kaptak egyidejű CRT-kezelést a műtéti beavatkozás előtt, IV. stádiumú reszekálható betegségük vagy aktív autoimmun betegségük volt, vagy egészségi állapotuk szisztémás immunszuppressziót igényelt, kizárták a klinikai vizsgálatokból. A betegek beválasztása független volt a tumor PD-L1-státuszától.

Összesen 794 beteget randomizáltak, akik 2:1 arányban 240 mg nivolumabot ($n = 532$) vagy placebót ($n = 262$) kaptak. A betegek 16 hétig kéthetente, 30 perc alatt, intravénásan kapták meg a nivolumabot, majd a 17. héttől kezdve négyhetente, 30 perc alatt 480 mg dózist kaptak. A placebo-karba randomizált betegek a placebót a nivolumabbal megegyező adagolási rendben kapták 30 percen keresztül. A randomizációt a tumor PD-L1-státusza ($\geq 1\%$ vs. $< 1\%$ vagy nem eldönthető vagy nem értékelhető), a patológiai nyirokcsomóstátusz (pozitív $\geq$ ypN1 vs. negatív ypN0), és a szövettan (laphám- vs. adenokarcinóma) szerint stratifikálták. A kezelés a betegség kiújulásáig, elfogadhatatlan toxicitás jelentkezéséig vagy legfeljebb 1 évig folytatódott. Az elsődleges hatásossági végpont a vizsgálóorvos által értékelt betegségmentes túlélés (disease-free survival, DFS) volt, amit úgy definiáltak, mint a randomizálás és az első kiújulás (lokális, regionális vagy az elsődleges reszekció helyétől távoli) vagy a bármilyen okból bekövetkező halálozás között eltelt idő, bármelyik is

következik be előbb. A kezelés alatt álló betegeknek az első 2 éven át 12 hetente, a 3–5. évben pedig 6–12 havonta legalább egy képalkotó vizsgálatot végeztek el a tumor kiújulásának kimutatására.

A kiindulási jellemzők általában egyensúlyban voltak a két csoport között. A medián életkor 62 év volt (tartomány: 26–86); a betegek 36%-a ≥ 65 éves, 5% pedig ≥ 75 éves volt. A betegek többsége fehérbőrű (82%) és férfi (85%) volt. A kiindulási ECOG-teljesítményszűz 0 (58%) vagy 1 (42%) volt.

Az előre meghatározott elsődleges időközi elemzéskor (legalább 6,2 hónapos utókövetés 24,4 hónapos középértékkel) a vizsgálat a DFS statisztikailag szignifikáns javulását igazolta a nivolumabra randomizált betegeknek a placebohoz képest. A vizsgálóorvos által meghatározott DFS középértéke 22,41 hónap (95%-os CI: 16,62; 34,00) volt a nivolumab, illetve 11,04 hónap (95%-os CI: 8,34; 14,32) a placebo esetében, HR: 0,69 (96,4%-os CI: 0,56; 0,86; p-érték: $< 0,0003$). A DFS elsődleges elemzése magába foglalta az új daganatellenes kezelés cenzorálását is. Az új daganatellenes kezelés cenzorált, illetve nem cenzorált DFS-eredményei konzisztensek voltak. A DFS egy aktualizált leíró elemzése során, amelyben az utánkövetési idő minimum 14 hónap volt 32,2 hónapos középértékkel, a DFS javulását igazolták. Ennek a leíró másodlagos elemzésnek a hatásossági eredményeit a 45. táblázat és a 32. ábra mutatja be.

45. táblázat: Hatásossági eredmények (CA209577)

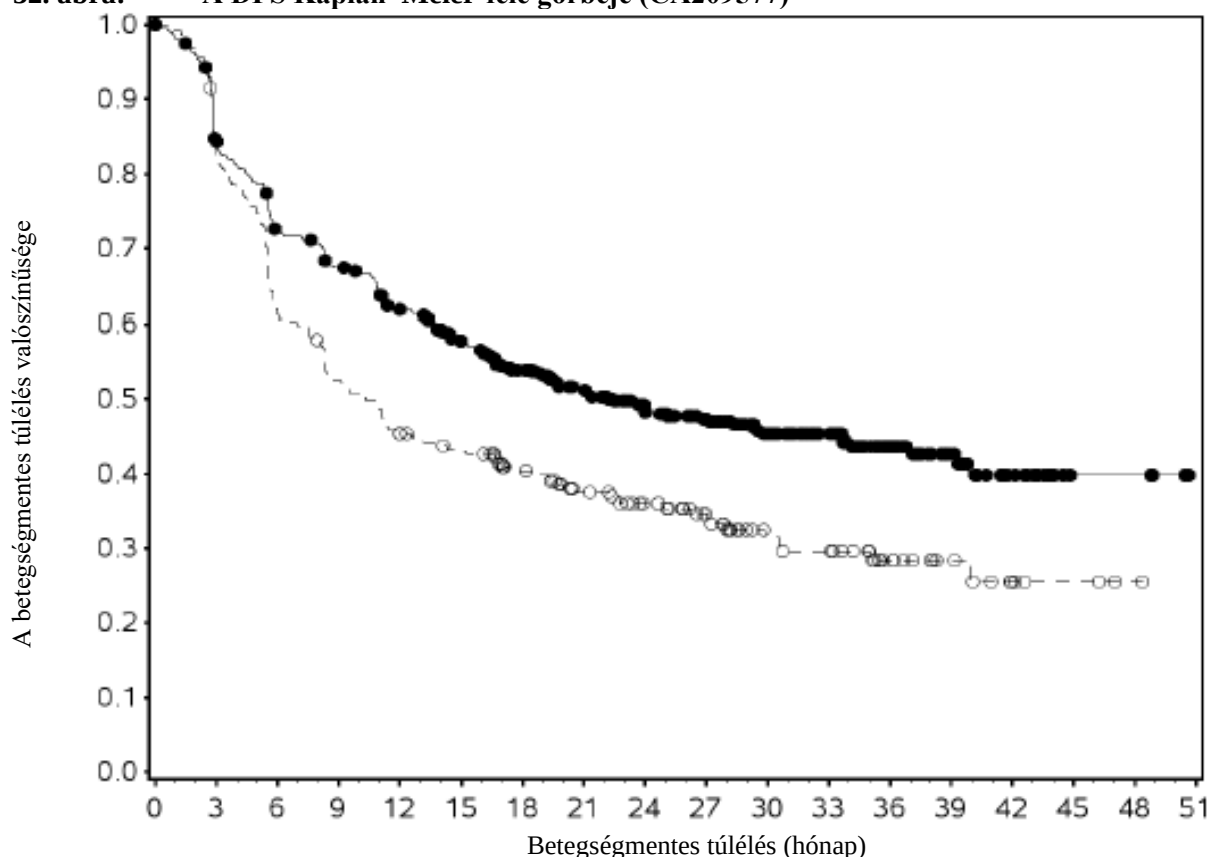
	nivolumab (n = 532)	placebo (n = 262)
Betegségmentes túlélés^a legalább 14 hónapos követés esetén^c		
Események (%)	268 (50)	171(65)
Relatív hazard (95%-os CI) ^b	0,67 (0,55; 0,81)	
Medián (95%-os CI) (hónap)	22,4 (17,0; 33,6)	10,4 (8,3; 13,9)
Arány (95%-os CI) a 6. hónapban	72,6 (68,5; 76,3)	61,5 (55,3; 67,1)
Arány (95%-os CI) a 12. hónapban	61,8 (57,4; 65,8)	45,5 (39,3; 51,4)
Arány (95%-os CI) a 24. hónapnál	48,3 (43,7; 52,8)	36,0 (29,9; 42,0)

^a Minden randomizált beteg alapján.

^b Stratifikált Cox-féle arányos hazard modell alapján.

^c Leíró elemzés a 2021. február 18-áig lezárt adatok alapján.

32. ábra: A DFS Kaplan–Meier-féle görbéje (CA209577)



A kockázatnak kitett betegek száma

nivolumab

532 433 371 342 307 272 228 194 160 137 106 84 57 34 19 4 4 0

placebo

262 211 158 134 114 107 88 73 62 50 33 30 18 11 5 3 1 0

—■— nivolumab (események: 268/532), medián és 95%-os CI: 22,41 (16,95; 33,64)

---○--- placebo (események: 171/262), medián és 95%-os CI: 10,35 (8,31; 13,93)

A 2021. február 18-án lezárt adatok alapján, legalább 14 hónapos utánkövetés

A DFS-előny szövettantól és PD-L1-expressziótól függetlenül megfigyelhető.

A gyomor, a gastroesophagealis junctió vagy a nyelőcső adenocarcinómája

A kemoterápiával kombinált kéthetente 240 mg vagy háromhetente 360 mg nivolumab (a nivolumab dózisát és ütemezését az alkalmazott kemoterápiás sémától függően választották ki, lásd alább) biztonságosságát és hatásosságát egy III. fázisú, randomizált, nyílt vizsgálatban (CA209649) értékelték. A vizsgálatba olyan felnőtt (18 éves vagy idősebb) betegeket vontak be, akik korábban nem kezelt, előrehaladott vagy metasztatikus gyomor-, gastro-oesophagealis junctio- (GEJ) vagy nyelőcső-adenocarcinómában szenvedtek, előzőleg nem részesültek szisztémás kezelésben (beleértve a HER2-gátlókat is), és az ECOG-teljesítménystátuszuk 0 vagy 1 volt. A betegeket a tumorsejt PD-L1-státuszától függetlenül vonták be a vizsgálatba, és a tumorsejt PD-L1-expresszióját a PD-L1 IHC 28-8 pharmDx teszt segítségével határozták meg. A betegek tumor PD-L1-státuszának CPS segítségével történő retrospektív újraértékelését a randomizáláshoz használt PD-L1-festett tumorminták felhasználásával végezték el. A vizsgálatból kizárták azokat a betegeket, akiknek ismert HER2-pozitív daganata volt, akiknek ECOG-teljesítménypontszámának kiindulási értéke ≥ 2 volt, akiknél nem kezelt központi idegrendszeri metasztázis vagy aktív, ismert vagy feltételezett autoimmun betegségük volt, illetve egészségi állapotuk szisztémás immunszuppressziót igényelt. Összesen 643 meghatározatlan HER2-státuszú beteget (a vizsgált populáció 40,3%-a) vontak be a vizsgálatba. A randomizálást a tumorsejt PD-L1-státusza ($\geq 1\%$ vs. $< 1\%$ vagy meghatározatlan), a régió (Ázsia vs. Amerikai Egyesült Államok vs. a világ többi része), az ECOG-teljesítménystátusz (0 vs. 1) és a

kemoterápiás kezelés szerint rétegezték. A kemoterápia FOLFOX (fluorouracil, leukovorin és oxaliplatin) vagy CapeOX (kapecitabin és oxaliplatin) volt.

Összesen 1581 beteget randomizáltak kemoterápiával kombinált nivolumab-kezelésre vagy kemoterápiás kezelésre. Közülük 955 beteg PD-L1 CPS-értéke ≥ 5 volt; 473 beteg a nivolumab és kemoterápia karban, 482 beteg pedig a kemoterápiás karban vett részt. A nivolumab plusz kemoterápiás karban a betegek 240 mg nivolumabot kaptak intravénás infúzióban 30 perc alatt, kéthetente FOLFOX rezsimmel (85 mg/m² oxaliplatin, 400 mg/m² leukovorin és 400 mg/m² fluorouracil intravénásan az 1. napon és 1200 mg/m² fluorouracil intravénásan folyamatos infúzióban napi 24 órán keresztül vagy a helyi standard gyakorlat szerint az 1. és 2. napon) kombinálva, vagy 360 mg nivolumabot intravénás infúzióban 30 perc alatt, CapeOX rezsimmel (130 mg/m² oxaliplatin intravénásan az 1. napon és 1000 mg/m² kapecitabin szájon át alkalmazva naponta kétszer az 1–14. napon) kombinálva 3 hetente. A kezelést a betegség progressziójáig, elfogadhatatlan toxicitásig, vagy csak a nivolumab esetében legfeljebb 24 hónapig folytatták. Azoknál a betegeknél, akik nivolumabot és kemoterápiát kaptak, és akiknél a kemoterápiát abbahagyták, a nivolumab-monoterápiát kéthetente 240 mg, háromhetente 360 mg vagy négyhetente 480 mg dózisban a kezelés megkezdését követő 24 hónapig alkalmazhatták. A tumorértékelésekre hathetente került sor a 48. hétig (a 48. hetet is beleértve), majd ezt követően 12 hetente.

A kiindulási jellemzők általában kiegyensúlyozottak voltak a kezelési csoportokban. A PD-L1 CPS ≥ 5 -t mutató betegeknél a medián életkor 62 év volt (tartomány: 18–90), 11%-uk ≥ 75 éves, 71%-uk férfi, 25%-uk ázsiai és 69%-uk fehérbőrű volt. A kiindulási ECOG-teljesítményszűrés 0 (42%) vagy 1 (58%) volt. A tumor lokalizációja a gyomor (70%), a GEJ (18%) és a nyelőcső (12%) volt.

Az elsődleges hatásossági mérőszámok a PFS (BICR alapján) és az OS voltak a PD-L1 CPS ≥ 5 -t mutató betegeknél, a PD-L1 IHC 28-8 pharmDX alapján. Az előre meghatározott hierarchikus tesztelés szerinti másodlagos végpont az OS volt a PD-L1 CPS ≥ 1 -t mutató és az összes randomizált beteg esetében; a további végpontok közé tartozott az ORR (BICR) a PD-L1 CPS ≥ 5 -t mutató és az összes randomizált beteg esetében. Az előre meghatározott elsődleges elemzés során, legalább 12,1 hónapos utánkövetési idővel, a vizsgálat statisztikailag szignifikáns javulást mutatott az OS és a PFS tekintetében a PD-L1 CPS ≥ 5 -t mutató betegeknél. A medián OS 14,4 hónap volt (95%-os CI: 13,1; 16,2) a kemoterápiával kombinált nivolumab esetében, illetve 11,1 hónap (95%-os CI: 10,0; 12,1) a kemoterápia esetében (HR = 0,71; 98,4%-os CI: 0,59; 0,86; p-érték <0,0001). A medián PFS 7,69 hónap volt (95% CI: 7,03; 9,17) a kemoterápiával kombinált nivolumab esetében, illetve 6,05 hónap (95%-os CI: 5,55; 6,90) a kemoterápia esetében (HR = 0,68; 98%-os CI: 0,56; 0,81; p-érték <0,0001). Az ORR 60% volt (95%-os CI: 55; 65) a kemoterápiával kombinált nivolumab esetében, illetve 45% (95%-os CI: 40; 50) a kemoterápia esetében.

A legalább 19,4 hónapos utánkövetési idővel végzett aktualizált leíró elemzés során az OS javulása összhangban volt az elsődleges elemzés eredményeivel. A hatásossági eredményeket a 46. táblázat, valamint a 33. és 34. ábra mutatja be.

46. táblázat: Hatásossági eredmények a PD-L1 CPS ≥ 5 pontszámmal rendelkező betegek esetében (CA209649)

	nivolumab + kemoterápia (n = 473)	kemoterápia (n = 482)
Minimális utánkövetési idő 19,4 hónap ^a		
Teljes túlélés		
Események	344 (73%)	397 (82%)
Relatív hazard (95%-os CI) ^b	0,69 (0,60; 0,81)	
Medián (95%-os CI) (hónap) ^c	14,4 (13,1; 16,3)	11,1 (10,0; 12,1)
Arány (95%-os CI) a 12. hónapban	57,3 (52,6; 61,6)	46,4 (41,8; 50,8)

	nivolumab + kemoterápia (n = 473)	kemoterápia (n = 482)
Progressziómentes túlélés^d		
Események	342 (72,3%)	366 (75,9%)
Relatív hazard (95%-os CI) ^b	0,68 (0,59; 0,79)	
Medián (95%-os CI) (hónap) ^c	8,31 (7,03; 9,26)	6,05 (5,55; 6,90)
Arány (95%-os CI) a 12. hónapban	36,3 (31,7; 41,0)	21,9 (17,8; 26,1)
Objektív válaszadási arány, n^{d,e}		
(95%-os CI)	(54,9; 65,0)	(40,1; 50,2)
Teljes válasz	12,2%	6,7%
Részleges válasz	47,9%	38,5%
A válaszreakció időtartama^{d,e}		
Medián (95%-os CI) (hónap) ^c	9,69 (8,25; 12,22)	6,97 (5,62; 7,85)

^a Leíró elemzés az adatbáziszárás időpontjában: 2021. jan. 04.

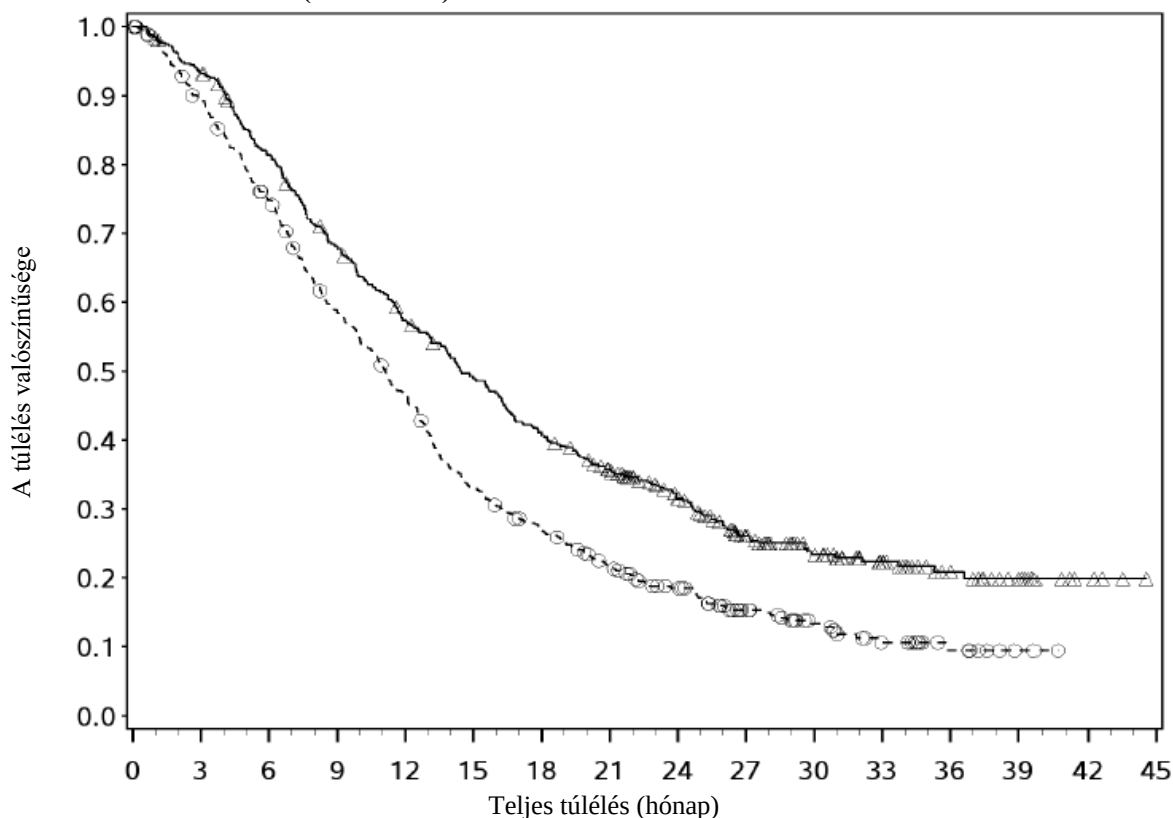
^b Stratifikált hosszú Cox-féle arányos hazard modell alapján.

^c Kaplan–Meier-becslés.

^d BICR által megerősítve.

^e A kiinduláskor mérhető betegséggel rendelkező betegek alapján.

33. ábra: Az OS Kaplan-Meier-görbéi a PD-L1 CPS ≥ 5 pontszámmal rendelkező betegek esetében (CA209649)



A veszélyeztetett betegek száma

nivolumab + kemoterápia

473 439 378 314 263 223 187 155 118 78 56 37 23 13 4 0

kemoterápia

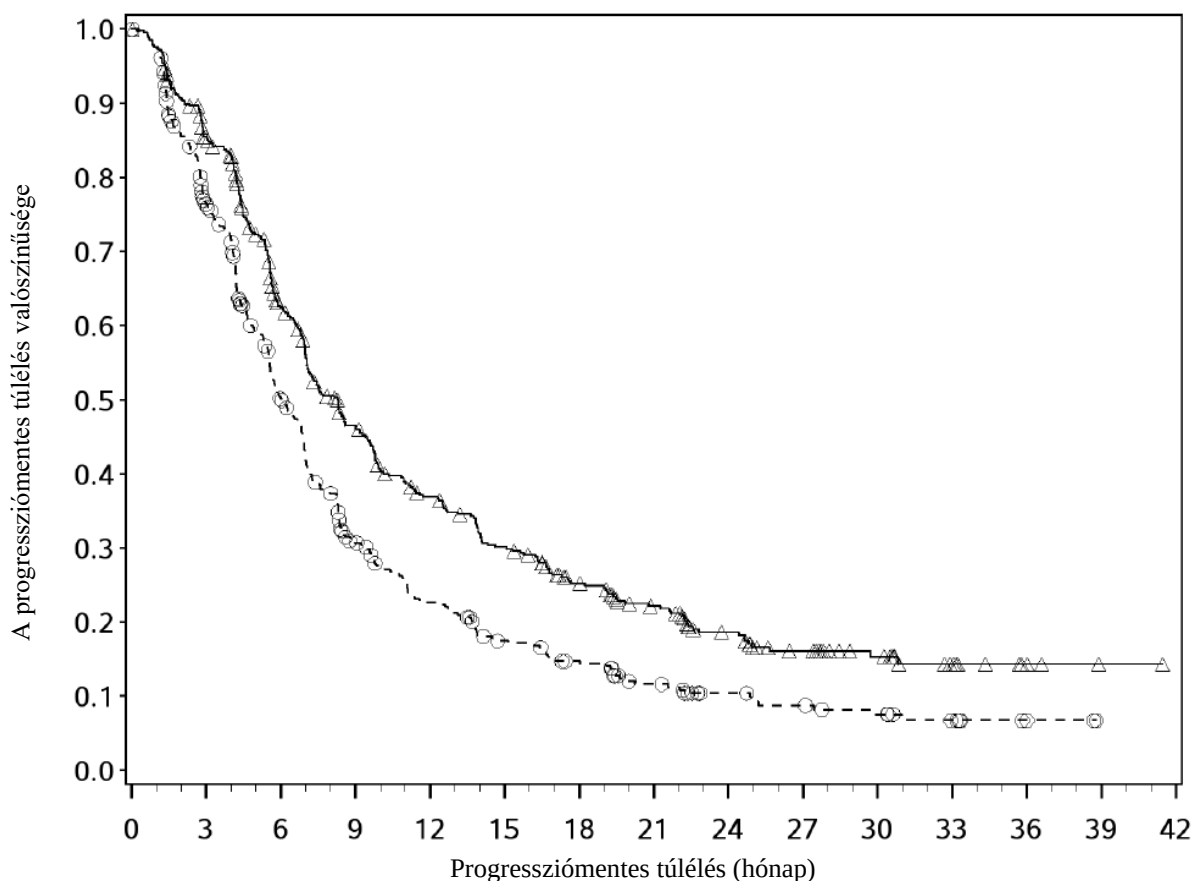
482 421 350 272 213 152 122 92 68 44 28 16 8 2 0 0

—△— nivolumab + kemoterápia (események: 344/473), medián és 95%-os CI: 14,42 (13,14; 16,26)

---○--- kemoterápia (események: 397/482), medián és 95%-os CI: 11,10 (10,02; 12,09)

Minimális utánkövetési idő 19,4 hónap

34. ábra: Az PFS Kaplan–Meier-görbéi a PD-L1 CPS ≥ 5 pontszámmal rendelkező betegek esetében (CA209649)



A kockázatnak kitett betegek száma

nivolumab + kemoterápia

473 386 259 186 143 115 88 67 47 31 20 11 4 1 0

kemoterápia

482 328 202 114 81 58 46 30 20 16 12 7 3 0 0

—△— nivolumab + kemoterápia (események: 342/473), medián és 95%-os CI: 8,31 (7,03; 9,26)

---○--- kemoterápia (események: 397/482), medián és 95%-os CI: 6,05 (5,55; 6,90)

Minimális utánkövetési idő 19,4 hónap

Hepatocellularis carcinoma

Egy III. fázisú, randomizált, aktív kontrollos, nyílt vizsgálatban (CA2099DW) értékelték a legfeljebb 4 dózisban, 3 hetente adagolt, 3 mg/ttkg ipilimumabbal kombinált 1 mg/ttkg nivolumab, majd a 4 hetente alkalmazott 480 mg nivolumab-monoterápia biztonságosságát és hatásosságát a nem reszekábilis vagy előrehaladott hepatocellularis carcinoma (HCC) első vonalbeli kezelésében. A vizsgálatba olyan felnőtt (18 éves vagy idősebb) betegeket vontak be, akik szövettani vizsgálattal igazolt hepatocellularis carcinomában szenvedtek, Child-Pugh A stádiumúak voltak, és az ECOG-teljesítményszámuk 0 vagy 1 volt, és előzőleg nem részesültek szisztémás terápiában az előrehaladott betegség kezelésére. Az oesophagogastroduodenoscopy nem volt kötelező a beválasztás előtt. A vizsgálatba olyan felnőtteket vontak be, akiknek a betegsége nem volt kezelhető sebészeti beavatkozással és/vagy lokoregionális terápiával, vagy azok mellett progrediált. Korábbi neoadjuváns vagy adjuváns szisztémás terápia megengedett volt. A vizsgálatból kizárták azokat a betegeket, akiknél aktív autoimmun betegség, agyi vagy leptomeningealis áttétek, korábbi májátültetés, kórtörténetben szereplő hepaticus encephalopátia (a randomizálást követő 12 hónapon belül), klinikailag jelentős ascites, szisztémás immunuszuppressziót igénylő betegség, HIV-fertőzés, vagy hepatitis B-vírus (HBV) és hepatitis C-vírus (HCV) vagy HBV és hepatitis D-vírus (HDV) aktív együttes fertőzése voltak jelen. A randomizálást etiológia (HBV vs. HCV vs. nem vírusos),

makrovaszkuláris invázió és/vagy extrahepatikus terjedés (van vagy nincs), valamint alfa-foetoprotein-szint (≥ 400 vagy < 400 ng/ml) alapján rétegezték.

Összesen 668 beteget randomizáltak, akik ipilimumabbal kombinált nivolumabot ($n = 335$) vagy a vizsgáló által választott ($n = 333$) lenvatinibet vagy szorafenibet kaptak. A vizsgáló által választott karban a kezelt betegek 85%-a lenvatinibet, illetve 15%-a szorafenibet kapott. A nivolumab plusz ipilimumab-karban a betegek 3 hetente 1 mg/ttkg nivolumabot kaptak 3 hetente 3 mg/ttkg ipilimumabbal kombinálva, maximum 4 dózisig, majd ezt követően 4 hetente 480 mg nivolumab monoterápiát. A vizsgáló által választott karban a betegek vagy naponta 8 mg lenvatinibet (ha a testtömeg < 60 kg) vagy naponta 12 mg lenvatinibet (ha a testtömeg ≥ 60 kg) vagy naponta kétszer 400 mg szorafenibet kaptak szájon át. A kezelés a betegség progressziójáig, elfogadhatatlan toxicitás jelentkezéséig vagy legfeljebb 24 hónapig folytatódott. A kombinációs terápiát az ipilimumabnak tulajdonítható mellékhatás miatt abbahagyó betegek számára engedélyezték a nivolumab monoterápiával való folytatást. A daganatértékeléseket a kiinduláskor, a randomizálást követően a 9. és a 16. héten, majd 48 hétig 8 hetente, ezt követően pedig 12 hetente végezték a betegség progressziójáig, a kezelés abbahagyásáig vagy a következő terápia megkezdéséig.

A kiindulási jellemzők általában kiegyensúlyozottak voltak a kezelési csoportokban. A medián életkor 66 év volt (tartomány: 20–89) a betegek 53%-a ≥ 65 éves és 16%-a ≥ 75 éves volt; a betegek 53%-a fehérbőrű, 44%-a ázsiai, 2,2%-a feketebőrű és 82%-a férfi volt. A kiindulási ECOG-teljesítményszint 0 (71%) vagy 1 (29%) volt. A betegek harmincnégy százalékának (34%) volt HBV-fertőzése, 28%-ának HCV-fertőzése, 36%-uknál pedig nem volt igazolható HBV- vagy HCV-fertőzés. A betegek tizenkilenc százalékának (19%) volt alkoholos májbetegsége és 11%-ának nem alkoholos zsírmájbetegsége. A betegek többségének (73%) a kiinduláskor BCLC C stádiumú, 19%-uknak B stádiumú, 6%-uknak pedig A stádiumú betegsége volt. A Child-Pugh pontszám a betegek 77%-ánál 5, 20%-ánál 6, illetve 3%-ánál ≥ 7 volt. A betegek 54%-ánál fordult elő extrahepatikus terjedés, 25%-uknál makrovaszkuláris invázió, 33%-uknál pedig ≥ 400 μ g/l AFP-szint.

A vizsgálat az ipilimumabbal kombinációban alkalmazott nivolumabbal kezelt betegeknél a teljes túlélésben (OS) és az összesített válaszarányban (ORR) megmutatkozó statisztikailag szignifikáns előnyt igazolt a vizsgáló által választott lenvatinibbel vagy szorafenibbel kezelt betegekhez képest. A hatásoossági eredményeket a 47. táblázat és a 35. ábra mutatja be.

47. táblázat: Hatásoossági eredmények a HCC első vonalbeli kezelésében (CA2099DW)^a

	nivolumab + ipilimumab (n = 335)	lenvatinib vagy szorafenib (n = 333)
Teljes túlélés		
Események	194 (58%)	228 (68%)
Medián (hónap)	23,7	20,6
(95%-os CI)	(18,8; 29,4)	(17,5; 22,5)
Relatív hazard (95%-os CI) ^b	0,79 (0,65; 0,96)	
p-érték ^c	0,0180	
Összesített válaszarány, n (%) ^d	121 (36,1)	44 (13,2)
(95%-os CI)	(31,0; 41,5)	(9,8; 17,3)
p-érték ^e	< 0,0001	
Teljes válasz (%)	23 (6,9)	6 (1,8)
Részleges válasz (%)	98 (29,3)	38 (11,4)
A válaszreakció időtartama (hónap) ^d		
Medián	30,4	12,9
(95%-os CI)	(21,2; nem elérhető)	(10,2; 31,2)

^a Minimális utánkövetési idő 26,8 hónap. Medián utánkövetési idő 35,2 hónap.

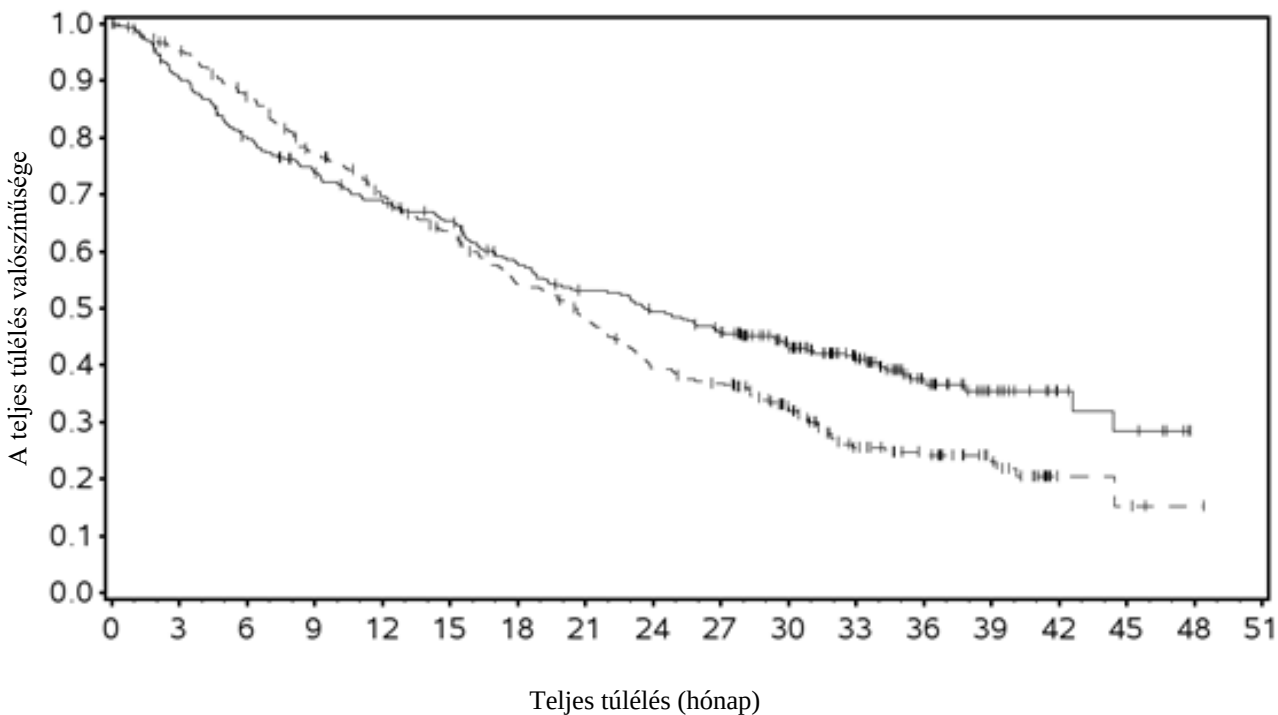
^b Stratifikált Cox-féle arányos hazard modell alapján.

^c Stratifikált kétoldalas logrank-próba alapján. A statisztikai szignifikancia határértéke: p-érték $\leq 0,0257$.

^d A BICR értékelése alapján a RECIST 1.1 kritériumait alkalmazva.

^e Stratifikált kétoldalas Cochran-Mantel-Haenszel próba alapján. A statisztikai szignifikancia határértéke: p-érték $\leq 0,025$.

35. ábra: Az OS Kaplan–Meier-görbéje HCC-ben szenvedő betegek első vonalbeli kezelésében (CA2099DW)



A kockázatnak kitett betegek száma
nivolumab + ipilimumab

335	300	264	239	220	206	179	162	150	137	104	71	42	24	11	8	0	0
a vizsgáló által választott kezelés																	
333	310	280	245	216	194	164	144	116	106	76	44	34	20	4	3	1	0

—+—	nivolumab + ipilimumab (események: 194/335), medián és 95%-os CI: 23,66 (18,33; 29,44)
- - + - -	lenvatinib vagy szorafenib (események: 228/333), medián és 95%-os CI: 20,63 (17,48; 22,54)

Gyermekek és serdülők

Nyílt, I/II. fázisú vizsgálat (CA209070)

A CA209070 vizsgálat egy nyílt, egykaros, dózismegerősítő és dóziskiterjesztő, I/II. fázisú vizsgálat volt, amelyben a nivolumabot monoterápiában és ipilimumabbal kombinációban alkalmazták olyan gyermek, serdülőkorú és fiatal felnőtt betegeknél, akik kiújult vagy refrakter, szolid vagy hematológiai daganatos betegségben (beleértve a neuroblastomát, osteosarcomát, rhabdomyosarcomát, Ewing-sarcomát, előrehaladott melanomát, cHL-t és non-Hodgkin limfómát (NHL)) szenvedtek. A 126 kezelt beteg közül 97 volt 12 hónapos és < 18 éves kor közötti gyermek és serdülőkorú beteg. A 97 gyermek- és serdülőkorú beteg közül 64 nivolumab-monoterápiában részesült (kéthetente 3 mg/ttkg dózist alkalmaztak intravénásan 60 perc alatt), 33 pedig ipilimumabbal kombinált nivolumab-kezelésben részesült (60 perc alatt intravénásan alkalmazott 1 mg/ttkg vagy 3 mg/ttkg nivolumab, 90 perc alatt intravénásan alkalmazott 1 mg/ttkg ipilimumabbal kombinálva, minden 3. héten az első 4 dózis alkalmával, majd 3 mg/ttkg nivolumab monoterápiában kéthetente). A betegek vagy nivolumabot kaptak monoterápiaként, medián 2 dózisban (tartomány: 1, 89), vagy nivolumabot ipilimumabbal kombinálva, medián 2 dózisban (tartomány: 1, 24). A fő elsődleges végpontok a biztonságosság, a tolerálhatóság és a daganatellenes aktivitás voltak, amelyet a leíró ORR és OS alapján értékelték.

A nivolumab-monoterápiával kezelt 64 gyermek és serdülőkorú beteg közül 60 beteg volt értékelhető a válasz tekintetében (melanoma n = 1, szolid tumorok n = 47 és hematológiai tumorok n = 12). A 48, a válasz tekintetében értékelhető melanómában vagy szolid tumorban szenvedő gyermek és serdülőkorú betegnél nem észleltek objektív választ. A 12, a válasz tekintetében értékelhető

hematológiai tumorban szenvedő gyermek és serdülőkorú betegnél az ORR 25,0% (95%-os CI: 5,5; 57,2) volt, beleértve 1 teljes választ cHL esetében és 2 részleges választ, egyet cHL és egyet NHL esetében. A nivolumab-monoterápiával kezelt 64 gyermek és serdülőkorú beteg leíró elemzéseiben a medián OS 6,67 hónap (95%-os CI: 5,98; NA) volt a melanomás, illetve 6,14 hónap (95%-os CI: 5,39; 24,67) volt a szolid tumoros betegek esetében, valamint a medián OS-t nem érték el a hematológiai tumoros betegek esetében.

Az ipilimumabbal kombinált nivolumabbal kezelt 30, a válasz tekintetében értékelhető gyermek és serdülőkorú betegnél (csak melanomától eltérő szolid tumorok) nem észleltek objektív választ. Az ipilimumabbal kombinált nivolumabbal kezelt 33 gyermek és serdülőkorú beteg esetében egy leíró elemzés során az OS mediánja 8,25 hónap (95%-os CI: 5,45; 16,95) volt.

Nyílt, Ib/II. fázisú vizsgálat (CA209908)

A CA209908 vizsgálat egy nyílt, szekvenciális karos, Ib/II. fázisú klinikai vizsgálat volt, amely a nivolumab monoterápiát és az ipilimumabbal kombinált nivolumabot értékelte gyermek- és fiatal felnőttkorú, nagy malignitású primer központi idegrendszeri rosszindulatú daganatos, így diffúz intrinsic, a hídban elhelyezkedő (pontine) gliómában (DIPG), a nagy malignitású gliómában, medulloblastomában, ependymomában és a nagy malignitású központi idegrendszeri rosszindulatú daganatok egyéb visszatérő altípusaiban (pl. pineoblastoma, atípusos teratoid/rhabdoid tumor és embrionális központi idegrendszeri tumorok) szenvedő betegeknél. A vizsgálatba bevont 151 gyermekgyógyászati betegből (≥ 6 hónapos és < 18 éves életkor között) közül 77-et nivolumab-monoterápiával (3 mg/ttkg kéthetente), 74-et pedig ipilimumabbal kombinált nivolumabbal (3 mg/ttkg nivolumab majd 1 mg/ttkg ipilimumab, háromhetente 4 dózisban, majd nivolumab-monoterápia 3 mg/ttkg kéthetente) kezeltek. Az elsődleges hatásossági végpontok a DIPG-kohorszban az OS, az összes többi tumortípus esetében pedig a RANO-kritériumok alapján a vizsgáló által értékelt PFS voltak. A DIPG-kohorszban a nivolumab-monoterápiával kezelt betegeknél a medián OS 10,97 hónap (80%-os CI: 9,92; 12,16), az ipilimumabbal kombinált nivolumab terápiával kezelt betegeknél pedig 10,50 hónap (80%-os CI: 9,10; 12,32) volt. Az összes többi vizsgált gyermekkori központi idegrendszeri tumortípus esetében a medián PFS 1,23 és 2,35 hónap között volt a nivolumab monoterápiával kezelt betegeknél, és 1,45 és 3,09 hónap között az ipilimumabbal kombinált nivolumabbal kezelt betegeknél. A vizsgálatban nem észleltek objektív terápiás válaszarányt, kivéve egy nivolumab-monoterápiával kezelt ependymomás beteget, akinél részleges terápiás választ észleltek. A CA209908 vizsgálatban megfigyelt OS, PFS és ORR eredmények nem utalnak klinikailag jelentős előnyre az ezen betegpopulációkban elvárhatóhoz képest.

Az Európai Gyógyszerügynökség a gyermekek és serdülők esetében minden korosztálynál halasztást engedélyez a nivolumab vizsgálati eredményeinek benyújtási kötelezettségét illetően a malignus nyirokszöveti neoplasmák kezelése esetén (lásd 4.2 pont, gyermekgyógyászati alkalmazásra vonatkozó információk).

Biztonságosság és hatásosság időseknél

Nem számoltak be az idős (≥ 65 éves) és fiatalabb betegek (< 65 éves) között mutatkozó, a biztonságosságra vagy a hatásosságra vonatkozó általános különbségekről. A 75 éves vagy annál idősebb fej-nyaki laphámsejtes carcinomában és adjuváns kezelésben részesülő, melanomában és adjuváns kezelésben részesülő, OC-ben vagy GEJC-ben szenvedő betegektől származó adatok mennyisége túlságosan korlátozott ahhoz, hogy erre a populációra vonatkozóan következtetéseket lehessen levonni. A 65 éves vagy annál idősebb, cHL-ban szenvedő betegektől származó adatok mennyisége túlságosan korlátozott ahhoz, hogy erre a populációra vonatkozóan következtetéseket lehessen levonni. Malignus pleuralis mesotheliomában szenvedő betegektől származó adatok alapján a súlyos mellékhatások aránya és a mellékhatások miatti kezelésleállítási arány magasabb volt a 75 éves vagy annál idősebb betegeknél (sorrendben 68%, illetve 35%), az összes olyan beteggel összehasonlítva, aki nivolumab és ipilimumab kombinációt kaptak (sorrendben 54%, illetve 28%).

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

Nivolumab-monoterápia

A nivolumab farmakokinetikai tulajdonságai a 0,1–10 mg/ttkg-os dózistartományban lineárisak. A populációs farmakokinetikai analízis alapján a clearance (CL) geometriai átlaga, a terminális felezési idő és a dinamikus egyensúlyi állapotú átlagos expozíció a minden 2. héten adott 3 mg/ttkg nivolumab mellett sorrendben 7,9 ml/óra, 25,0 nap és 86,6 µg/ml volt.

A nivolumab clearance-e körülbelül 32%-kal alacsonyabb volt cHL-ben, mint a nem kissejtes tüdőcarcinómában szenvedő betegeknél. Az adjuváns kezelésben részesülő, melanómában szenvedő betegeknél a nivolumab kiindulási clearance-e körülbelül 40%-kal, a dinamikus egyensúlyi állapotban mért clearance pedig körülbelül 20%-kal volt alacsonyabb, mint előrehaladott melanoma esetén. A rendelkezésre álló biztonságossági adatok alapján ez a clearance-csökkenés klinikailag nem volt jelentős.

A nivolumab metabolikus útvonalát nem jellemezték. A nivolumab a katabolikus útvonalakon keresztül, az endogén IgG-okkal azonos módon várhatóan kis peptidekké és aminosavakká degradálódik.

Az ipilimumabbal kombinált nivolumab

Amikor a 3 mg/ttkg ipilimumabbal 1 mg/ttkg nivolumabot kombinációban alkalmazták, a nivolumab clearance-e 29%-kal, az ipilimumab clearance-e pedig 9%-kal emelkedett, amely változást nem tekintettek klinikailag relevánsnak. Amikor az 1 mg/ttkg ipilimumabbal kombinált 3 mg/ttkg nivolumabot alkalmazták, a nivolumab clearance-e 1%-kal emelkedett, az ipilimumab clearance-e pedig 1,5%-kal csökkent, amelyeket nem tekintettek klinikailag relevánsnak.

Az ipilimumabbal kombinált alkalmazás esetén a nivolumab clearance-e 20%-kal emelkedett nivolumab-ellenes antitestek jelenlétében, és az ipilimumab clearance-e 5,7%-kal emelkedett az ipilimumab-ellenes antitestek jelenlétében. Ezeket a változásokat nem tekintették klinikailag relevánsnak.

Ipilimumabbal és kemoterápiával kombinált nivolumab

A 6 hetente 1 mg/ttkg ipilimumabbal és 2 ciklus kemoterápiával kombinált, minden 3. héten adott 360 mg nivolumab alkalmazásakor a nivolumab clearance-e kb. 10%-kal csökkent, az ipilimumab clearance-e pedig kb. 22%-kal nőtt; ezeket az eredményeket nem tekintették klinikailag relevánsnak.

Különleges betegcsoportok

A populációs farmakokinetikai analízis arra utalt, hogy az életkor, a nem, a rassz, a szolid tumor típusa, a daganat mérete és a májkárosodás alapján nincs különbség a nivolumab clearance-ében. Bár az ECOG-státusz, a kiindulási glomerulus filtrációs ráta (GFR), az albumin, a testtömeg és az enyhe májkárosodás hatással volt a nivolumab clearance-ére, ez a hatás nem volt klinikailag jelentős.

Gyermekek és serdülők

A nivolumab-monoterápia esetében a nivolumab expozíció az ajánlott dózisban 12 éves és annál idősebb, legalább 50 kg testtömegű serdülőknél várhatóan hasonló lesz, mint a felnőtt betegeknél. Az 50 kg-nál kisebb testtömegű, 12 éves és annál idősebb serdülőknél testtömegalapú adagolás javasolt.

Az ipilimumabbal kombinált nivolumab esetében a nivolumab és az ipilimumab expozíciója az ajánlott dózisban 12 éves és annál idősebb serdülőknél várhatóan hasonló lesz, mint a felnőtt betegeknél.

Vesekárosodás

A vesekárosodásnak a nivolumab clearance-ére gyakorolt hatását egy populációs farmakokinetikai analízisben enyhe ($\text{GFR} < 90$ és ≥ 60 ml/min/1,73 m²; n = 379), közepes fokú ($\text{GFR} < 60$ és ≥ 30 ml/min/1,73 m²; n = 179) vagy súlyos ($\text{GFR} < 30$ és ≥ 15 ml/min/1,73 m²; n = 2) vesekárosodásban szenvedő betegeknél értékelték, és hasonlították össze ép vesefunkcióval rendelkező betegekével ($\text{GFR} \geq 90$ ml/min/1,73 m²; n = 342). Az enyhe vagy közepes fokú vesekárosodásban és az ép veseműködésű betegeknél nem találtak klinikailag jelentős különbséget a nivolumab clearance-ében. A súlyos vesekárosodásban szenvedő betegektől származó adatok mennyisége túlságosan korlátozott ahhoz, hogy erre a populációra vonatkozóan következtetéseket lehessen levonni (lásd 4.2 pont).

Májkárosodás

A májkárosodásnak a nivolumab clearance-ére gyakorolt hatását egy populációs farmakokinetikai analízisben enyhe (összbilirubin 1,0–1,5-ször a normálérték felső határa vagy a GOT > a normálérték felső határa, a National Cancer Institute hepaticus dysfunctio kritériumai felhasználásával definiálva; n = 351) májkárosodásban, valamint közepesen súlyos (összbilirubin > 1,5–3-szor a normálérték felső határa és bármilyen GOT; n = 10) májkárosodásban szenvedő, különböző típusú daganatokkal (NSCLC, SCLC, melanoma, RCC, SCCHN, UC, GC és cHL) rendelkező betegeknél értékelték, és hasonlították össze ép májfunkcióval rendelkező betegekével (összbilirubin és GOT $\leq$ a normálérték felső határa; n = 3096). Az enyhe és közepesen súlyos májkárosodásban szenvedő és az ép májműködésű betegeknél nem találtak klinikailag jelentős különbséget a nivolumab clearance-ében. Hasonló eredményeket figyeltek meg a HCC-ben szenvedő betegeknél (enyhe májkárosodás: n = 152; közepesen súlyos májkárosodás: n = 13). A nivolumabot súlyos májkárosodásban szenvedő (összbilirubin > 3-szor a normálérték felső határa és bármilyen GOT) betegeknél nem vizsgálták (lásd 4.2 pont).

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

A vemhesség murin modelljeiben kimutatták, hogy a PD-L1 szignalizáció blokádjá szétrombolja a magzattal szembeni toleranciát, és így növeli a magzati veszteséget. A nivolumab prenatális és posztnatális fejlődésre gyakorolt hatásait majmokban értékelték, a nivolumabot az organogenesisnek az első trimeszterben történő megjelenésétől az ellésig hetente kétszer kapták, (az AUC alapján) a 3 mg/ttkg-os klinikai dózis mellett megfigyeltnél vagy 8-szor vagy 35-ször magasabb expozíciós szinten. A magzati veszteség és a megnövekedett neonatális mortalitás dóziszfüggő emelkedését észlelték a harmadik trimeszter elején.

A nivolumabbal kezelt nőtények megmaradó utódai a vemhesség tervezett befejeződéséig életben maradtak, a kezeléssel összefüggő klinikai tünetek, a normális fejlődéstől való eltérések, a szervtömegekre gyakorolt hatások, valamint szemmel látható és mikroszkopikus patológiai elváltozások nélkül. A növekedési indexek eredményei, valamint a teratogén, viselkedés neurológiai, immunológiai és klinikai patológiai paraméterek a teljes 6 hónapos posztnatális periódus alatt a kontroll-csoportnál észleltekhöz hasonlóak voltak. Ugyanakkor hatásmechanizmusa alapján a magzati nivolumab-expozíció növelheti az immunrendszeri eredetű betegségek kialakulásának kockázatát, vagy megváltoztatja a normális immunválaszt, és a PD-1-kiütött egereknél immunrendszeri eredetű betegségekről számoltak be.

Nivolumabbal fertilitási vizsgálatokat nem végeztek.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

nátrium-citrát-dihidrát
nátrium-klorid
mannit (E421)
pentetasav (dietilénetriamin-pentaecetsav)
poliszorbát 80 (E433)
nátrium-hidroxid (a pH beállításához)
sósav (a pH beállításához)
injekcióhoz való víz

6.2 Inkompatibilitások

Kompatibilitási vizsgálatok hiányában ez a gyógyszer nem keverhető más gyógyszerekkel. Az OPDIVO-t nem szabad egyidejűleg ugyanazon az infúziós szereléken keresztül más gyógyszerekkel együtt infundálni.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

Bontatlan injekciós üveg

3 év

Az infúzió elkészítése után

A kémiai és fizikai stabilitást a következőképpen állapították meg az elkészítés idejétől számítva (az időtartamok magukban foglalják a készítmény beadásának idejét is):

Infúzió készítése	Kémiai és fizikai stabilitás felhasználásra kész állapotban	
	2 °C és 8 °C között, fénytől védve tárolva	Szobahőmérsékleten ($\leq 25\text{ °C}$), szobai megvilágítás mellett tárolva
Hígítatlan vagy 9 mg/ml-es (0,9%-os), nátrium-klorid-oldatos injekcióval hígítva	30 nap	24 óra (az összesen 30 napos tárolásból)
50 mg/ml-es (5%-os), glükózoldatos injekcióval hígítva	7 nap	8 óra (az összesen 7 napos tárolásból)

Mikrobiológiai szempontból az elkészített infúziós oldatot azonnal fel kell használni az alkalmazott oldószertől függetlenül. Ha nem kerül azonnal felhasználásra, felhasználásra kész állapotban a felhasználás előtti tárolás idejéért és annak körülményeiért a felhasználó a felelős, ami normál esetben nem lehet hosszabb mint 7 nap 2 °C és 8 °C között tárolva vagy 8 óra (az összesen 7 napos tárolásból) szobahőmérsékleten ($\leq 25\text{ °C}$) tárolva. Az infúzió elkészítése során gondoskodni kell az aseptikus körülmények betartásáról (lásd 6.6 pont).

6.4 Különleges tárolási előírások

Hűtőszekrényben (2 °C–8 °C) tárolandó.

Nem fagyasztható!

A fénytől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

A bontatlan injekciós üveg ellenőrzött, legfeljebb 25 °C-os szobahőmérsékleten, szobai megvilágítás mellett legfeljebb 48 órán át tárolható.

Az infúzió elkészítés utáni tárolására vonatkozó előírásokat lásd a 6.3 pontban.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

4 ml koncentrátum egy dugóval (bevont butil gumi) és egy sötétkék, lepattintható kupakkal (alumínium) lezárt, 10 ml-es injekciós üvegben (I. típusú üveg). 1 injekciós üveget tartalmazó kiszerelés.

10 ml koncentrátum egy dugóval (bevont butil gumi) és egy szürke, lepattintható kupakkal (alumínium) lezárt, 10 ml-es injekciós üvegben (I. típusú üveg). 1 injekciós üveget tartalmazó kiszerelés.

12 ml koncentrátum egy dugóval (bevont butil gumi) és egy kék, lepattintható kupakkal (alumínium) lezárt, 25 ml-es injekciós üvegben (I. típusú üveg). 1 injekciós üveget tartalmazó kiszerelés.

24 ml koncentrátum egy dugóval (bevont butil gumi) és egy matt-piros, lepattintható kupakkal (alumínium) lezárt, 25 ml-es injekciós üvegben (I. típusú üveg). 1 injekciós üveget tartalmazó kiszerelés.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések és egyéb, a készítmény kezelésével kapcsolatos információk

Az elkészítést képzett személyzetnek kell végeznie, a helyes gyakorlat, különösképpen az aszepszis szabályainak betartásával.

Elkészítés és alkalmazás

A dózis kiszámítása:

Lehet, hogy a beteg számára szükséges teljes dózishoz egynél több injekciós üveg OPDIVO koncentrátum kell.

Nivolumab-monoterápia

A javallattól függően a felnőtt beteg számára rendelt dózis 240 mg vagy 480 mg, függetlenül a testtölegetől (lásd 4.2 pont).

Melanoma (előrehaladott vagy adjuváns kezelés) serdülőknél. A 12 éves vagy annál idősebb, legalább 50 kg testtölegetű serdülők számára előírt dózis 240 mg vagy 480 mg. A 12 éves és annál idősebb, 50 kg-nál kisebb testtölegetű serdülők esetében az előírt dózist mg/ttkg-ban adják meg. Ezen előírt dózis alapján a teljes beadandó dózist ki kell számítani.

- A teljes nivolumab-dózis mg-ban = a beteg ttkg-ban mért testtölegete × a rendelt dózis mg/ttkg-ban.
- A dózis elkészítéséhez szükséges OPDIVO-koncentrátum térfogata (ml) = a mg-ban mért teljes dózis, osztva 10-zel (a OPDIVO-koncentrátum hatásereőssége 10 mg/ml).

Ipilimumabbal kombinált nivolumab

A beteg számára rendelt dózis mg/ttkg-ban van megadva. Ezen előírt dózis alapján a teljes beadandó dózist ki kell számítani (lásd fent).

Ipilimumabbal kombinált nivolumab malignus pleuralis mesotheliomában

A beteg számára előírt dózis 360 mg, függetlenül a testtölegetől.

Ipilimumabbal kombinált nivolumab előrehaladott colorectalis carcinoma esetén

A beteg számára előírt dózis adható a testtöleget alapján (3 mg/ttkg), de a testtölegetől függetlenül is, ami 240 mg.

Ipilimumabbal kombinált nivolumab OSCC-ben

A beteg számára előírt dózis adható a testtöleget alapján (3 mg/ttkg), de a testtölegetől függetlenül is, ami 360 mg.

Kemoterápiával kombinált nivolumab reszekálható NSCLC-ben

A beteg számára előírt dózis 360 mg, testtömegtől függetlenül.

Kemoterápiával kombinált nivolumab OSCC-ben

A beteg számára előírt dózis 240 mg vagy 480 mg, függetlenül a testtömegtől.

Kemoterápiával kombinált nivolumab a gyomor, a GEJ vagy a nyelőcső adenocarcinómája esetén

A beteg számára előírt dózis 360 mg vagy 240 mg, függetlenül a testtömegtől.

Ipilimumabbal és kemoterápiával kombinált nivolumab

A beteg számára rendelt dózis 360 mg, függetlenül a testtömegtől.

Kabozantinibbel kombinált nivolumab

A beteg számára rendelt dózis 240 mg vagy 480 mg nivolumab, függetlenül a testtömegtől.

Az infúzió elkészítése:

Az infúzió elkészítésekor gondoskodjon a készítmény aseptikus kezeléséről.

Az OPDIVO-t intravénásan lehet alkalmazni:

- vagy hígítás nélkül, a megfelelő steril fecskendővel egy infúziós tartályba történt áttöltést követően, vagy
- hígítás után az alábbi utasításoknak megfelelően:
 - az infúzió végső koncentrációjának 1 mg/ml – 10 mg/ml közé kell esnie.
 - az infúzió teljes térfogata nem haladhatja meg a 160 ml-t. A 40 ttkg-nál kisebb testtömegű betegek esetén az infúzió teljes térfogata nem haladhatja meg a 4 ml-t testtömeg kilogrammonként.

Az OPDIVO-koncentrátum a következőkkel hígítható:

- nátrium-klorid 9 mg/ml (0,9%-os) injekciós oldat vagy
- glükóz 50 mg/ml (5%-os) injekciós oldat.

1. LÉPÉS

- Nézze meg az OPDIVO-koncentrátumot, hogy nem tartalmaz-e szemcsés anyagot, vagy nem színeződött-e el. Ne rázza az injekciós üveget! Az OPDIVO-koncentrátum egy tiszta vagy opálos, színtelen vagy halványsárga színű folyadék. Dobja el az injekciós üveget, ha az oldat zavaros, elszíneződött vagy néhány áttetsző - fehér részecskén kívül egyéb részecskéket tartalmaz.
- Egy arra alkalmas steril fecskendővel szívja ki a szükséges térfogatnyi OPDIVO-koncentrátumot.

2. LÉPÉS

- Juttassa a koncentrátumot egy steril, kiürített üveg palackba vagy intravénás tartályba (PVC vagy poliolefin).
- Adott esetben hígítsa fel a szükséges térfogatú 9 mg/ml (0,9%-os) nátrium-klorid injekciós oldattal vagy 50 mg/ml (5%-os) glükóz injekciós oldattal. Az elkészítés megkönnyítése érdekében a koncentrátum a megfelelő térfogatú, 9 mg/ml (0,9%-os) nátrium-klorid injekciós oldatot vagy 50 mg/ml (5%-os) glükóz injekciós oldatot tartalmazó, előretöltött infúziós zsákba közvetlenül is áttölthető.
- A kezében forgatva óvatosan keverje össze az infúziót. Ne rázza!

Alkalmazás:

Az OPDIVO-infúziót tilos intravénás lökés- vagy bolus injekció formájában beadni!

Az OPDIVO-infúziót intravénásan, 30 vagy 60 perc alatt adja be a dózistól függően.

Az OPDIVO-infúziót nem szabad egyidőben ugyanazon az infúziós szereléken keresztül más szerekkel együtt infundálni. Az infúzió beadásához különálló infúziós szerelést használjon.

Alkalmazzon infúziós szerelést és egy beépített steril, pirogén-mentes, alacsony protein-kötő infúziós filtert (pórusméret 0,2–1,2 µm).

Az OPDIVO-infúzió kompatibilis: PVC és poliolefin tartályokkal, üveg palackokkal, PVC infúziós szerelésekkel, valamint 0,2-1,2 µm-es pórusméretű, poliéterszulfon membránokat tartalmazó, beépített szűrőkkel.

A nivolumab-dózis beadása után mossa át az infúziós szerelést 9 mg/ml (0,9%-os) nátrium-klorid oldatos injekcióval vagy 50 mg/ml (5%-os) glükóz oldatos injekcióval.

Megsemmisítés:

Az infúziós oldat fel nem használt része ismételt felhasználás céljára nem tárolható. Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

7. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG
Plaza 254
Blanchardstown Corporate Park 2
Dublin 15, D15 T867
Írország

8. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/15/1014/001
EU/1/15/1014/002
EU/1/15/1014/003
EU/1/15/1014/004

**9. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/
MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA**

A forgalombahozatali engedély első kiadásának dátuma: 2015. június 19.

A forgalombahozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma: 2020. április 23.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<https://www.ema.europa.eu>) található.

1. A GYÓGYSZER NEVE

OPDIVO 600 mg oldatos injekció.

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

120 mg nivolumabot tartalmaz milliliterenként az oldatos injekció.

600 mg nivolumabot tartalmaz 5 ml oldatot tartalmazó injekciós üvegenként.

A nivolumabot kínaihőrcsőg-petefészeksejtekben állítják elő, rekombináns DNS-technológiával.

A segédanyagok teljes felsorolását lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Oldatos injekció.

Tiszta vagy opálos, színtelen vagy halványsárga színű folyadék, amely látható szemcséktől lényegében mentes. Az oldat pH-ja 5,5–6,5, és az ozmolalitása 296–444 mOsm/kg.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

Melanoma

A monoterápiában vagy ipilimumabbal kombinációban adott OPDIVO előrehaladott (nem reszekábilis vagy metasztatikus) melanomában szenvedő felnőttek kezelésére javallott (lásd 4.2 pont).

A nivolumab-monoterápiához képest az ipilimumabbal kombinált nivolumab alkalmazása esetén a progressziómentes túlélés (progression-free survival – PFS) és a teljes túlélés (overall survival – OS) emelkedését csak az alacsony PD-L1-expressziót mutató tumorú betegeknél igazolták (lásd 4.4 és 5.1 pont).

Melanoma adjuváns kezelése

A monoterápiában alkalmazott OPDIVO a IIB vagy IIC stádiumú, vagy a nyirokcsomókat érintő vagy metasztatikus melanomában szenvedő, teljes tumorreszekción átesett felnőttek adjuváns kezelésére javallott (lásd 5.1 pont).

Nem kissejtes tüdőcarcinoma (non-small cell lung cancer – NSCLC)

A monoterápiában adott OPDIVO a lokálisan előrehaladott vagy metasztatikus, nem kissejtes tüdőcarcinoma kezelésére javallott korábbi kemoterápia után, felnőtteknél.

Vesesejtes carcinoma (renal cell carcinoma – RCC)

A monoterápiában adott OPDIVO az előrehaladott vesesejtes carcinoma kezelésére javallott korábbi kezelés után, felnőtteknél.

Az OPDIVO ipilimumabbal kombinálva az intermedier/rossz prognózisú, előrehaladott stádiumban lévő vesesejtes carcinomában szenvedő felnőttek első vonalbeli kezelésére javallott (lásd 4.2 és 5.1 pont).

Az OPDIVO kaboizantinibbel kombinálva előrehaladott vesesejtes carcinómában szenvedő felnőttek első vonalbeli kezelésére javallott (lásd 5.1 pont).

Fej–nyaki laphámsejtes carcinoma (squamous cell cancer of the head and neck – SCCHN)

A monoterápiában adott OPDIVO fej–nyaki kiújuló vagy metasztatikus laphámsejtes carcinoma kezelésére javallott olyan felnőtteknél, akiknél a betegség a platina alapú kezelés mellett vagy azt követően progrediál (lásd 5.1 pont).

Urothelialis carcinoma

A ciszplatinnal és gemcitabinnal kombinációban alkalmazott OPDIVO a nem reszekábilis vagy metasztatikus urothelialis carcinoma első vonalbeli kezelésére javallott felnőtt betegeknél (lásd 4.2 és 5.1 pont).

A monoterápiában adott OPDIVO a lokálisan előrehaladott, nem reszekálható vagy metasztatikus urothelialis carcinoma kezelésére javallott felnőtteknél, korábbi platina tartalmú kezelés sikertelensége után.

Az urothelialis carcinoma adjuváns kezelése

A monoterápiában adott OPDIVO olyan, $\geq 1\%$ -os PD-L1 tumorsejt-expressziót mutató izominvazív urothelialis carcinómában (muscle invasive urothelial carcinoma – MIUC) szenvedő felnőttek adjuváns kezelésére javallott, akiknél a MIUC radikális reszekcióját követően magas a kiújulás kockázata (lásd 5.1 pont).

Mismatch repair deficiens (dMMR) vagy magas mikroszatellita-instabilitású (MSI-H) colorectalis carcinoma (CRC)

Az OPDIVO ipilimumabbal kombinálva a mismatch repair deficiens vagy magas mikroszatellita-instabilitású colorectalis carcinómában szenvedő felnőttek kezelésére javallott, az alábbi esetekben:

- nem reszekábilis vagy metasztatikus colorectalis carcinoma első vonalbeli kezelése (lásd 4.2 és 5.1 pont);
- metasztatikus colorectalis carcinoma kezelése korábbi fluoropirimidin alapú kombinált kemoterápia után (lásd 4.2 és 5.1 pont).

A nyelőcső laphámsejtes carcinómája (oesophageal squamous cell carcinoma – OSCC)

A fluoropirimidin és platina alapú kombinált kemoterápiával kombinációban adott OPDIVO a nem reszekálható, előrehaladott, recidiváló vagy metasztatikus, $\geq 1\%$ -os PD-L1 tumorsejt-expressziót mutató laphámsejtes nyelőcső-carcinómában szenvedő felnőtt betegek első vonalbeli kezelésére javallt.

A monoterápiában adott OPDIVO a nem reszekálható, előrehaladott, recidiváló vagy metasztatikus laphámsejtes nyelőcsőrák kezelésére javallott felnőtteknél, korábbi fluoropirimidin és platina alapú kombinált kemoterápia után.

A nyelőcső vagy a gastroesophagealis junkció daganatának (OC vagy GEJC) adjuváns kezelése

A monoterápiában adott OPDIVO olyan nyelőcső- vagy gastroesophagealis junkció daganatos felnőtt betegek adjuváns kezelésére javallt, akiknek a korábbi neoadjuváns kemoradioterápia után reziduális patológiai betegsége van. (lásd 5.1 pont).

A gyomor, a gastroesophagealis junctionó (GEJ) vagy a nyelőcső adenocarcinómája

Az OPDIVO fluoropirimidin és platina alapú kemoterápiával kombinálva a gyomor, a gastroesophagealis junctionó (GEJ) vagy a nyelőcső HER2-negatív, előrehaladott vagy metasztatikus adenocarcinómájában szenvedő, olyan felnőttek első vonalbeli kezelésére javallott, akiknél a daganat CPS $\geq$ 5 (Combined Positive Score – kombinált pozitív pontszám) és PD-L1 expressziót mutat.

4.2 Adagolás és alkalmazás

A kezelést a daganatok kezelésében jártas orvosnak kell elkezdenie és felügyelnie.

A jelenleg intravénás nivolumab-monoterápiában, illetve kemoterápiával vagy kabozantinibbel kombinációban alkalmazott nivolumab-terápiában részesülő betegek átállíthatók OPDIVO oldatos injekcióra.

PD-L1 vizsgálat

Ha az indikációban szerepel, a beteg PD-L1 tumorexpresszió alapján történő kiválasztását az OPDIVO-kezelésre CE-jelöléssel ellátott in vitro diagnosztikai (IVD) orvostechikai eszközzel végzett teszttel kell értékelni. Ha a CE-jelöléssel ellátott IVD nem áll rendelkezésre, másik validált tesztet kell alkalmazni (lásd 4.1, 4.4 és 5.1 pont).

MSI/MMR-vizsgálat

Ha az indikációban szerepel, a betegek OPDIVO-kezelésre történő kiválasztását MSI-H/dMMR tumorstátusz alapján egy megfelelő rendeltetésű, CE-jelöléssel ellátott IVD-vel kell értékelni. Ha a CE-jelöléssel ellátott IVD nem áll rendelkezésre, másik validált tesztet kell alkalmazni (lásd 4.1, 4.4 és 5.1 pont).

Adagolás

OPDIVO monoterápiában

Az OPDIVO oldatos injekció javasolt dózisa vagy 600 mg nivolumab minden 2. héten, **vagy** 1200 mg minden 4. héten (lásd 5.1 pont).

Ha a betegeket a minden 2. héten 600 mg-os adagolási rendről át kell állítani a minden 4. héten 1200 mg-os adagolási rendre, az első 1200 mg-os dózist két héttel az utolsó 600 mg-os dózis után kell beadni. Ellenkezőleg, ha a betegeket a minden 4. héten 1200 mg-os adagolási rendről a minden 2. héten 600 mg-os adagolási rendre kell átállítani, az első 600 mg-os dózist négy héttel az utolsó 1200 mg-os dózis után kell beadni.

Ipilimumabbal kombinált OPDIVO

Melanoma

Intravénás alkalmazás – OPDIVO kombinált fázis

Az OPDIVO oldatos infúzió ajánlott dózisa 3 mg/ttkg ipilimumabbal kombinált 1 mg/ttkg nivolumab intravénásan beadva 30 percen át, minden 3. héten, az első 4 dózis alkalmával.

Szubkután alkalmazás – OPDIVO monoterápiás fázis

Az OPDIVO oldatos injekció ajánlott dózisa vagy 600 mg minden 2. héten, **vagy** 1200 mg minden 4. héten (lásd 5.1 pont). A monoterápiás fázisban az első nivolumab-dózist

- 3 héttel az ipilimumabbal kombinált, intravénásan alkalmazott nivolumab utolsó dózisa után kell beadni, ha 600 mg-ot alkalmaznak minden 2. héten, vagy
- 6 héttel az ipilimumabbal kombinált, intravénásan alkalmazott nivolumab utolsó dózisa után kell beadni, ha 1200 mg-ot alkalmaznak minden 4. héten.

Vesesejtes carcinoma

Intravénás alkalmazás – OPDIVO kombinált fázis

Az OPDIVO oldatos infúzió ajánlott dózisa 1 mg/ttkg ipilimumabbal kombinált 3 mg/ttkg nivolumab intravénásan beadva 30 percen át, minden 3. héten, az első 4 dózis alkalmával.

Szubkután alkalmazás – OPDIVO monoterápiás fázis

Az OPDIVO oldatos injekció ajánlott dózisa vagy 600 mg minden 2. héten, **vagy** 1200 mg minden 4. héten. A monoterápiás fázisban az első nivolumab-dózist

- 3 héttel az ipilimumabbal kombinált, intravénásan alkalmazott nivolumab utolsó dózisa után kell beadni, ha 600 mg-ot alkalmaznak minden 2. héten, vagy
- 6 héttel az ipilimumabbal kombinált, intravénásan alkalmazott nivolumab utolsó dózisa után 6 héttel kell beadni, ha 1200 mg-ot alkalmaznak minden 4. héten.

dMMR vagy MSI-H colorectalis carcinoma

A dMMR vagy MSI-H CRC első vonalbeli kezelése

Intravénás alkalmazás – OPDIVO kombinált fázis

Az ajánlott dózis 1 mg/ttkg ipilimumabbal kombinált 240 mg nivolumab intravénásan beadva, minden 3. héten, legfeljebb 4 dózis alkalmával.

Szubkután alkalmazás – OPDIVO monoterápiás fázis

Az OPDIVO oldatos injekció javasolt dózisa 600 mg minden 2. héten, **vagy** 1200 mg minden 4. héten. A monoterápiás fázisban a nivolumab első dózisát 3 héttel az intravénás nivolumab és ipilimumab kombináció utolsó dózisa után kell beadni. A nivolumab-kezelés a betegség progressziójáig, elfogadhatatlan toxicitásig, vagy a betegség progressziója nélküli betegek esetében legfeljebb 24 hónapig ajánlott.

A dMMR vagy MSI-H CRC kezelése korábbi fluoropirimidin-alapú kombinált kemoterápia után

Intravénás alkalmazás – OPDIVO kombinált fázis

Az ajánlott dózis 1 mg/ttkg ipilimumabbal kombinált 3 mg/ttkg nivolumab intravénásan beadva, minden 3. héten, az első 4 dózis alkalmával.

Szubkután alkalmazás – OPDIVO monoterápiás fázis

Az OPDIVO oldatos injekció ajánlott dózisa vagy 600 mg minden 2. héten, **vagy** 1200 mg minden 4. héten. A monoterápiás fázisban a nivolumab első dózisát 3 héttel az intravénás nivolumab és ipilimumab kombináció utolsó dózisa után kell beadni.

Kabozantinibbel kombinált OPDIVO

Vesesejtes carcinoma

Az OPDIVO oldatos injekció ajánlott dózisa vagy 600 mg minden 2. héten, **vagy** 1200 mg minden 4. héten, minden nap 40 mg per os kabozantinibbel kombinálva.

Kemoterápiával kombinált OPDIVO

A nyelőcső laphámsejtes carcinomája

Az OPDIVO oldatos injekció ajánlott dózisa vagy 600 mg minden 2. héten, **vagy** 1200 mg minden 4. héten fluoropirimidin és platina alapú kemoterápiával kombinációban alkalmazva (lásd 5.1 pont). A nivolumab-kezelés a betegség progressziójáig, elfogadhatatlan toxicitásig, vagy a betegség progressziója nélküli betegek esetében legfeljebb 24 hónapig ajánlott.

A gyomor, a gastroesophagealis junkció vagy a nyelőcső adenocarcinomája

Az OPDIVO oldatos injekció ajánlott dózisa 600 mg fluoropirimidin és platina alapú kemoterápiával kombinációban alkalmazva minden 2. héten (lásd 5.1 pont). A nivolumab-kezelés a betegség progressziójáig, elfogadhatatlan toxicitásig, vagy a betegség progressziója nélküli betegek esetében legfeljebb 24 hónapig ajánlott.

Nem reszekábilis vagy metasztatikus urothelialis carcinoma első vonalbeli kezelése

Intravénás alkalmazás – OPDIVO kombinált fázis

Az OPDIVO oldatos infúzió ajánlott dózisa 360 mg nivolumab minden 3. héten 30 perces intravénás infúzió formájában alkalmazva ciszplatinnal és gemcitabinnal kombinációban legfeljebb 6 cikluson keresztül.

Szubkután alkalmazás – OPDIVO monoterápiás fázis

Az OPDIVO oldatos injekció javasolt dózisa 600 mg minden 2. héten, **vagy** 1200 mg minden 4. héten (lásd 5.1 pont). A nivolumab-kezelés a betegség progressziójáig, elfogadhatatlan toxicitásig, illetve az első dózistól számított legfeljebb 24 hónapig ajánlott – attól függően, melyik következik be ezek közül elsőként.

A kezelés időtartama

Az OPDIVO-kezelést akár monoterápiában, akár más terápiás hatóanyagokkal kombinálva addig kell folytatni, amíg kedvező klinikai hatás észlelhető, vagy amikortól a beteg már nem tolerálja tovább a kezelést (és legfeljebb a terápia maximális időtartamáig, ha az adott indikációban ez meg van határozva).

Adjuváns terápia esetén az OPDIVO-kezelés maximális időtartama 12 hónap.

A kabozantinibbel kombinált OPDIVO-kezelést a betegség progressziójáig, elfogadhatatlan toxicitás jelentkezéséig, illetve azoknál a betegeknél, akik betegsége nem progrediált, legfeljebb 24 hónapig kell folytatni. A kabozantinib-kezelést a betegség progressziójáig vagy elfogadhatatlan toxicitás jelentkezéséig kell folytatni. Olvassa el a kabozantinib Alkalmazási előírását.

Atípusos válaszureakciókat figyeltek meg (azaz a tumor méretének kezdeti, átmeneti növekedését vagy kis, új léziókat az első néhány hónapon belül, amit a daganat zsugorodása követett). Amíg a betegség progressziója megerősítésre nem kerül, a nivolumab- vagy az ipilimumabbal kombinált nivolumab-kezelés folytatása javasolt azoknál a klinikailag stabil betegeknél, akiknél kezdetben a betegség progressziójára utaló jeleket tapasztalnak.

A dóziseszkaláció vagy dóziscsökkentés nem javasolt a monoterápiában adott vagy más terápiás hatóanyagokkal kombinált OPDIVO esetében. Az egyéni biztonságosság és tolerabilitás alapján az adagolás késleltetése vagy leállítása lehet szükséges. A kezelés végleges abbahagyására vagy a dózisok kihagyására vonatkozó ajánlásokat az 1. táblázat tartalmazza. Az immunrendszeri eredetű mellékhatások kezelésére vonatkozó részletes ajánlásokat a 4.4 pont tartalmazza. A nivolumab más terápiás hatóanyagokkal kombinált alkalmazása esetén ezen terápiás hatóanyagok adagolását illetően olvassa el azok Alkalmazási előírását.

1. táblázat: Az OPDIVO-kezelés vagy a kombinált OPDIVO-kezelés javasolt módosítása

Immunrendszeri eredetű mellékhatások	Súlyosság	A kezelés módosítása
Immunrendszeri eredetű pneumonitis	2. fokozatú pneumonitis	Az adagolást el kell halasztani a tünetek megszűnéséig, a radiológiai eltérések javulásáig és a kortikoszteroid-kezelés végéig.
	3. vagy 4. fokozatú pneumonitis	A kezelést végleg abba kell hagyni.

Immunrendszeri eredetű mellékhatások	Súlyosság	A kezelés módosítása
Immunrendszeri eredetű colitis	2. fokozatú hasmenés vagy colitis	Az adagolást el kell halasztani a tünetek megszűnéséig és (ha szükséges) a kortikoszteroid-kezelés végéig.
	3. fokozatú hasmenés vagy colitis OPDIVO-monoterápia	Az adagolást el kell halasztani a tünetek megszűnéséig és a kortikoszteroid-kezelés végéig.
	OPDIVO+ipilimumab ^a	A kezelést végleg abba kell hagyni.
Immunrendszeri eredetű hepatitis	4. fokozatú hasmenés vagy colitis	A kezelést végleg abba kell hagyni.
	A glutamát-oxálacetát transzamináz- (GOT), a glutamát-piruvát-transzamináz- (GPT) vagy az összbilirubinszint 2. fokozatú emelkedése	Az adagolást el kell halasztani a laboratóriumi értékek kiindulási szintre történő visszatéréséig, és amennyiben szükség van kortikoszteroid-kezelésre, akkor a kortikoszteroid-kezelés végéig.
MEGJEGYZÉS: a vesesejtes carcinomában szenvedő, kabozantinibbel kombinált OPDIVO-val kezelt betegeknél májenzim-emelkedés esetén lásd a táblázatot követő adagolási útmutatásokat.	A GOT, a GPT vagy az összbilirubinszint 3. vagy 4. fokozatú emelkedése	A kezelést végleg abba kell hagyni.
Immunrendszeri eredetű nephritis és veseműködési zavar	2. vagy 3. fokozatú kreatininszint-emelkedés	Az adagolást el kell halasztani a kreatininszint kiindulási szintre történő visszatéréséig és a kortikoszteroid-kezelés végéig.
	4. fokozatú kreatininszint-emelkedés	A kezelést végleg abba kell hagyni.
Immunrendszeri eredetű endokrin betegségek	Tünetekkel járó 2. vagy 3. fokozatú hypothyreosis, hyperthyreosis, hypophysitis 2. fokozatú mellékvesekéreg-elégtelenség 3. fokozatú diabetes	Az adagolást el kell halasztani a tünetek megszűnéséig, és a kortikoszteroid-kezelés (ha az akut gyulladás tünetei miatt szükséges) végéig. A kezelést a hormonpótló kezelés ^b mellett addig kell folytatni, amíg már nincsenek tünetek.
	4. fokozatú hypothyreosis 4. fokozatú hyperthyreosis 4. fokozatú hypophysitis 3. vagy 4. fokozatú mellékvesekéreg-elégtelenség 4. fokozatú diabetes	A kezelést végleg abba kell hagyni.
Immunrendszeri eredetű cutan mellékhatások	3. fokozatú bőrkütés	Az adagolást el kell halasztani a tünetek megszűnéséig és a kortikoszteroid-kezelés végéig.
	4. fokozatú bőrkütés	A kezelést végleg abba kell hagyni.
	Stevens–Johnson-szindróma (SJS) vagy toxicus epidermalis necrolysis (TEN)	A kezelést végleg abba kell hagyni (lásd 4.4 pont).

Immunrendszeri eredetű mellékhatások	Súlyosság	A kezelés módosítása
Immunrendszeri eredetű myocarditis	2. fokozatú myocarditis	Az adagolást el kell halasztani a tünetek megszűnéséig és a kortikoszteroid-kezelés végéig ^c
	3. vagy 4. fokozatú myocarditis	A kezelést végleg abba kell hagyni.
Egyéb immunrendszeri eredetű mellékhatások	3. fokozatú (első előfordulás)	Az adagolást el kell halasztani.
	4. fokozatú vagy kiújuló 3. fokozatú; a kezelés módosítása ellenére tartós 2. vagy 3. fokozatú; a kortikoszteroidok dózisát nem lehet napi 10 mg prednizon vagy azzal egyenértékű dózissra csökkenteni.	A kezelést végleg abba kell hagyni.

Megjegyzés: A Nemzeti Rákkutató Intézet nemkívánatos események általános terminológiai kritériumai (NCI-CTCAE = National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events) 4.0 verziója szerinti toxicitási fokozatok.

^a A kombinációs terápiát követő kezelés második fázisának (nivolumab-monoterápia) alkalmazása alatt a kezelést végleg abba kell hagyni, ha 3. fokozatú hasmenés vagy colitis alakul ki.

^b A hormonpótló kezelés alkalmazására vonatkozó ajánlás a 4.4 pontban található.

^c Nem ismert a nivolumab- vagy az ipilimumabbal kombinált nivolumab-kezelés újraindításának biztonságossága azoknál a betegeknél, akiknél korábban immunrendszerrel összefüggő myocarditist tapasztaltak.

A monoterápiában vagy más terápiás hatóanyagokkal kombinált OPDIVO-kezelést végleg abba kell hagyni az alábbiak esetén:

- 4. fokozatú vagy kiújuló 3. fokozatú mellékhatások;
- a mellékhatás-kezelés ellenére tartós 2. vagy 3. fokozatú mellékhatások.

Az OPDIVO-val kezelt betegeknél át kell adni a Betegekártyát, és tájékoztatni kell őket az OPDIVO kockázatairól (lásd még a Betegtájékoztatót).

Az ipilimumabbal kombinált OPDIVO intravénás alkalmazása esetén, ha bármelyik hatóanyag adását elhalasztják, akkor a másik hatóanyag adását is el kell halasztani. Ha a késleltetés után újratekint az adagolást, a kombinált intravénás kezelés vagy az intravénás vagy szubkután OPDIVO-monoterápia a beteg egyéni értékelése alapján indítható újra.

Ha az OPDIVO-t kemoterápiával kombinációban alkalmazzák, az adagolással kapcsolatban olvassa el a többi kombinációs terápiás készítmény alkalmazási előírását. Ha bármelyik hatóanyag alkalmazását visszatartják, a többi hatóanyaggal a kezelés folytatható. Ha az adagolást a késleltetés után folytatják, a kombinációs kezelés vagy az OPDIVO-monoterápia vagy csak a kemoterápia folytatható az adott beteg értékelése alapján.

Kabozantinibbel kombinált OPDIVO vesesejtes carcinomában

A kabozantinibbel kombinált OPDIVO alkalmazása esetén a fenti, 1. táblázatban leírt kezelésmódosításokat az OPDIVO-ra is alkalmazni kell. Ezen kívül a vesesejtes carcinomában szenvedő, kabozantinibbel kombinált OPDIVO-val kezelt betegeknél, májenzimszint-emelkedés esetén:

- Amennyiben a GPT vagy a GOT a normál érték felső határának (Upper Limit of Normal, ULN) > 3-szorosa, de ≤ 10-szerese, és az egyidejű összbilirubinszint-emelkedés nem éri el az ULN ≥ 2-szeresét, az OPDIVO és a kabozantinib adását fel kell függeszteni, amíg ezek a mellékhatások 0-1. fokozatúra nem mérséklődnek. A kortikoszteroid-kezelés megfontolandó. A tünetek rendeződését követően megfontolandó a kezelés újraindítása az egyik gyógyszerrel vagy mindkét gyógyszerrel. A kabozantinib-kezelés újraindításakor olvassa el a kabozantinib Alkalmazási előírását.
- Amennyiben a GPT vagy a GOT az ULN > 10-szerese, vagy az ULN > 3-szorosa és az egyidejű összbilirubinszint-emelkedés eléri az ULN ≥ 2-szeresét, az OPDIVO és a kabozantinib adását végleg abba kell hagyni, és megfontolandó a kortikoszteroid-kezelés.

Különleges betegcsoportok

Gyermekek és serdülők

Az OPDIVO oldatos injekció biztonságosságát és hatásosságát 18 év alatti gyermekek és serdülők esetén nem igazolták.

Idősek

Idős (≥ 65 éves) betegeknel nem szükséges a dózis módosítása.

Veseelégtelenség

Populációs farmakokinetikai vizsgálatok intravénás nivolumabra vonatkozó eredményei alapján enyhe vagy közepes fokú veseelégtelenség esetén a dózis módosítása nem szükséges (lásd 5.2 pont). A súlyos veseelégtelenségben szenvedő betegektől származó adatok mennyisége túlságosan korlátozott ahhoz, hogy erre a populációra vonatkozóan következtetéseket lehessen levonni.

Májelégtelenség

Populációs farmakokinetikai (PK) vizsgálatok intravénás nivolumabra vonatkozó eredményei alapján enyhe májelégtelenség esetén a dózis módosítása nem szükséges (lásd 5.2 pont). A közepesen súlyos vagy súlyos májelégtelenségben szenvedő betegektől származó adatok mennyisége túlságosan korlátozott ahhoz, hogy ezekre a populációkra vonatkozóan következtetéseket lehessen levonni. Az OPDIVO-t óvatosan kell alkalmazni azoknál a betegeknel, akik közepesen súlyos (összbilirubinszint $>1,5$ – 3 -szor a normálérték felső határa és bármilyen GOT) vagy súlyos (összbilirubinszint >3 -szor a normálérték felső határa és bármilyen GOT) májelégtelenségben szenvednek.

Az alkalmazás módja

Az OPDIVO oldatos injekció szubkután alkalmazható

Fontos ellenőrizni az injekciós üvegek címkéit, hogy a megfelelő gyógyszerformát (intravénás vagy szubkután készítmény) és dózist kapja a beteg, az előírt módon.

Az OPDIVO oldatos injekció nem adható be intravénásan, kizárólag szubkután injekció formájában, a megadott dózisok alkalmazásával. Előfordulhat, hogy a beteg számára előírt teljes dózishoz egynél több injekciós üveg OPDIVO oldatos injekcióra van szükség. Az OPDIVO oldatos injekció alkalmazásával és kezelésével kapcsolatos utasításokat a beadás előtt lásd a 6.6 pontban.

Az OPDIVO oldatos injekció fecskendő teljes tartalmát 3–5 perc alatt adja be a has vagy a comb bőr alatti szövetébe. A dózist nem szabad két fecskendő vagy két beadási hely között felosztani. Az egymást követő injekciók során váltogassa az injekcióbeadási helyeket. Ne adjon injekciót olyan területekre, ahol a bőr érzékeny, vörös vagy véraláfutásos, illetve olyan területekre, ahol hegek vagy anyajegyek vannak. Ha az OPDIVO oldatos injekció beadása megszakad, azt ugyanazon a helyen vagy egy másik helyen lehet folytatni.

Az OPDIVO oldatos injekcióval történő kezelés során egyéb subcutan gyógyszereket lehetőleg más helyre kell beadni.

OPDIVO oldatos infúzió (intravénás gyógyszerforma)

Az adagolási utasításokkal és az alkalmazás módjával kapcsolatos információkért lásd az OPDIVO koncentrátum oldatos infúzióhoz Alkalmazási előírását.

4.3 Ellenjavallatok

A készítmény hatóanyagával vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Nyomonkövethetőség

A biológiai készítmények nyomonkövethetőségének javítása érdekében az alkalmazott készítmény nevét és gyártási tételszámát egyértelműen fel kell tüntetni.

A PD-L1-státusz értékelése

A daganat PD-L1-státuszának értékelésénél fontos, hogy jól validált és robusztus módszert alkalmazzanak.

Az MSI/MMR-státusz értékelése

A daganat MSI-H és dMMR státuszának értékelésénél fontos, hogy jól validált és robusztus módszert alkalmazzanak.

Immunrendszeri eredetű mellékhatások

A nivolumab kombinációban történő alkalmazása esetén a kezelés megkezdése előtt olvassa el az adott kombinációs kezelés során alkalmazott készítmények Alkalmazási előírását is. Immunrendszeri eredetű mellékhatások nagyobb arányban fordultak elő, amikor a nivolumabot ipilimumabbal kombinálva alkalmazták, mint amikor a nivolumabot monoterápiában adták. Immunrendszeri eredetű mellékhatások hasonló arányban fordultak elő, amikor az OPDIVO-t kabozantinibbel kombinálva alkalmazták, mint amikor a nivolumabot monoterápiában adták. Ezért az immunrendszeri eredetű mellékhatásokra vonatkozó alábbi útmutatás a kombináció OPDIVO komponensére vonatkozik, kivéve, ha ezt kifejezetten megemlítik. Az immunrendszeri eredetű mellékhatások többsége megfelelő kezelés után, beleértve a kortikoszteroidok alkalmazását vagy a kezelés módosítását is, javult vagy elmúlt (lásd 4.2 pont).

Több szervrendszert érintő immunrendszeri eredetű mellékhatások is előfordulhatnak egyidejűleg.

A kombinált kezeléssel kapcsolatban cardialis és pulmonalis mellékhatásokat jelentettek, beleértve a tüdőembóliát is. A betegeknél folyamatosan monitorozni kell a cardialis vagy pulmonalis mellékhatásokat, valamint a kezelés előtt és a kezelés alatt rendszeresen ellenőrizni kell náluk az elektrolit-háztartás zavaraira és a kiszáradásra utaló klinikai jeleket, tüneteket és laboratóriumi eltéréseket. Az ipilimumabbal kombinált nivolumab alkalmazását életveszélyes vagy kiújuló, súlyos cardialis és pulmonalis mellékhatások kialakulása esetén le kell állítani (lásd 4.2 pont).

A betegeket folyamatosan ellenőrizni kell (az utolsó dózis után legalább 5 hónapig), mivel a nivolumabbal vagy az ipilimumabbal kombinált nivolumabbal járó mellékhatások bármikor megjelenhetnek a kezelés alatt, vagy annak abbahagyását követően.

A gyanított immunrendszeri eredetű mellékhatások esetén adekvát vizsgálatot kell végezni az etiológia megerősítése vagy az egyéb okok kizárása érdekében. A mellékhatás súlyossága alapján a nivolumab vagy az ipilimumabbal kombinált nivolumab adását fel kell függeszteni, és kortikoszteroidokat kell adni. Ha a mellékhatások kezelésére kortikoszteroidokkal végzett immunszuppressziót alkalmaznak, akkor ezek javulásakor a dózis legalább 1 hónapig tartó, fokozatos leépítését kell kezdeni. A dózis gyors leépítése a mellékhatások súlyosbodásához vagy visszatéréséhez vezethet. Ha a kortikoszteroid alkalmazása ellenére a tünetek súlyosbodnak, vagy nem javulnak, akkor a kezelést nem kortikoszteroid immunszuppresszív terápiával kell kiegészíteni.

A nivolumab vagy az ipilimumabbal kombinált nivolumab adása nem kezdhető el újra, amíg a beteg immunszuppresszív dózisban kortikoszteroidokat vagy egyéb immunszuppresszív kezelést kap. Az immunszuppresszív kezelést kapó betegeknél az opportunisták fertőzések megelőzése érdekében profilaktikus antibiotikumokat kell alkalmazni. A megfigyelésen alapuló vizsgálatokból származó adatok alapján azoknál a betegeknél, akiknél a kezelést megelőzően autoimmun betegség (AID) állt fenn, az immunellenőrzőpont-gátló kezelést követően az immunmediált mellékhatások kockázata magasabb lehet, mint azoknál, akiknél korábban nem állt fenn AID. Ezen felül gyakoriak voltak az alap AID fellángolásai, amelyek azonban nagyrészt enyhék és kezelhetők voltak.

A nivolumab vagy az ipilimumabbal kombinált nivolumab adását minden olyan súlyos, immunrendszeri eredetű mellékhatás esetén, ami visszatér, és bármilyen életveszélyes immunrendszeri eredetű mellékhatás esetén végleg abba kell hagyni.

Immunrendszeri eredetű pneumonitis

A nivolumab-monoterápia vagy az ipilimumabbal kombinált nivolumab-kezelés mellett súlyos pneumonitist, vagy interstitialis tüdőbetegséget, köztük végzetes kimenetelű eseteket is észleltek (lásd 4.8 pont). A betegeknél monitorozni kell a pneumonitis okozta jeleket és tüneteket, mint például a radiológiai elváltozásokat (például fokális tejüvegszerű homályokat, foltos infiltrációkat), dyspnoét és hypoxiát. A fertőzőes eredetű és a betegséggel összefüggő etiológiákat ki kell zárni.

3. vagy 4. fokozatú pneumonitis esetén a nivolumabot, vagy az ipilimumabbal kombinált nivolumabot végleg abba kell hagyni, és 2–4 mg/ttkg/nap metilprednizolonnal egyenértékű kortikoszteroid dózis adását kell kezdeni.

2. fokozatú (tüneteket okozó) pneumonitis esetén a nivolumab vagy az ipilimumabbal kombinált nivolumab adását fel kell függeszteni, és 1 mg/ttkg/nap metilprednizolonnal egyenértékű kortikoszteroid dózis adását kell kezdeni. A tünetek javulásakor a kortikoszteroid fokozatos leépítését követően a nivolumab vagy az ipilimumabbal kombinált nivolumab adását újra el lehet kezdeni. Ha a kortikoszteroidok elkezdése ellenére a tünetek súlyosbodnak vagy nem javulnak, akkor a kortikoszteroid dózist 2–4 mg/ttkg/nap metilprednizolon-ekvivalensre kell emelni, és a nivolumab vagy az ipilimumabbal kombinált nivolumab alkalmazását végleg abba kell hagyni.

Immunrendszeri eredetű colitis

A nivolumab-monoterápia vagy az ipilimumabbal kombinált nivolumab-kezelés mellett súlyos hasmenést vagy colitist észleltek (lásd 4.8 pont). A betegeknél monitorozni kell a diarrhoeát és a colitis további tüneteit, mint például a hasi fájdalmat és nyákos vagy véres székletet. A cytomegalovírus- (CMV) fertőzés/reaktíválódás eseteit jelentették a kortikoszteroid-refrakter immunrendszeri eredetű colitisben szenvedő betegek esetében. A diarrhoea fertőzőes és egyéb etiológiáit ki kell zárni, ezért megfelelő laboratóriumi tesztek és további vizsgálatokat kell végezni. Ha a kortikoszteroid-refrakter immunrendszeri eredetű colitis diagnózisa igazolódott, fontolóra kell venni a kortikoszteroid-kezelés kiegészítését egy másik immunszuppresszív hatóanyaggal, vagy a kortikoszteroid terápia lecserélését.

4. fokozatú hasmenés vagy colitis esetén a nivolumab, vagy az ipilimumabbal kombinált nivolumab adását végleg abba kell hagyni, és 1–2 mg/ttkg/nap metilprednizolonnal egyenértékű kortikoszteroid adását kell kezdeni.

A nivolumab-monoterápia adását fel kell függeszteni 3. fokozatú hasmenés vagy colitis esetén, és 1–2 mg/ttkg/nap metilprednizolonnal egyenértékű kortikoszteroid adását kell kezdeni. A tünetek javulásakor a kortikoszteroid fokozatos leépítését követően a nivolumab-monoterápia adását újra el lehet kezdeni. Ha a kortikoszteroid elkezdése ellenére a tünetek súlyosbodnak vagy nem javulnak, akkor a nivolumab-monoterápia alkalmazását végleg abba kell hagyni. Az ipilimumabbal kombinált nivolumab alkalmazásakor megfigyelt 3. fokozatú hasmenés vagy colitis esetén végleg abba kell hagyni a kezelést, és 1–2 mg/ttkg/nap metilprednizolonnal egyenértékű kortikoszteroid adását kell kezdeni.

2. fokozatú hasmenés vagy colitis esetén a nivolumab, vagy az ipilimumabbal kombinált nivolumab adását fel kell függeszteni. A tartós hasmenést vagy colitist 0,5–1 mg/ttkg/nap metilprednizolonnal egyenértékű kortikoszteroid dózis adásával kell kezelni. A tünetek javulásakor a kortikoszteroid fokozatos leépítését követően a nivolumab vagy az ipilimumabbal kombinált nivolumab adását szükség esetén újra el lehet kezdeni. Ha a kortikoszteroidok elkezdése ellenére a tünetek súlyosbodnak vagy nem javulnak, akkor a kortikoszteroid dózist 1–2 mg/ttkg/nap metilprednizolon-ekvivalensre kell emelni, és a nivolumab vagy az ipilimumabbal kombinált nivolumab alkalmazását végleg abba kell hagyni.

Immunrendszeri eredetű hepatitis

A nivolumab-monoterápia vagy az ipilimumabbal kombinált nivolumab mellett súlyos hepatitist észleltek (lásd 4.8 pont). A betegeknek monitorozni kell a hepatitis okozta jeleket és tüneteket, mint például a transzaminázok szintjének és az összbilirubinszintnek az emelkedését. A fertőzőes és a betegséggel összefüggő etiológiákat ki kell zárni.

3. vagy 4. fokozatú transzamináz- vagy összbilirubinszint-emelkedés esetén a nivolumab, vagy az ipilimumabbal kombinált nivolumab adását végleg abba kell hagyni, és 1–2 mg/ttkg/nap metilprednizolonnal egyenértékű kortikoszteroid adását kell kezdeni.

2. fokozatú transzaminázszint- és összbilirubinszint-emelkedés esetén a nivolumab vagy az ipilimumabbal kombinált nivolumab adását fel kell függeszteni. Ezeknek a laboratóriumi értékeknek a tartós emelkedését 0,5–1 mg/ttkg/nap metilprednizolonnal egyenértékű kortikoszteroid dózisok adásával kell kezelni. A tünetek javulásakor a kortikoszteroid fokozatos leépítését követően a nivolumab vagy az ipilimumabbal kombinált nivolumab adását szükség esetén újra el lehet kezdeni. Ha a kortikoszteroidok elkezdése ellenére a tünetek súlyosbodnak vagy nem javulnak, akkor a kortikoszteroid dózist 1–2 mg/ttkg/nap metilprednizolon-ekvivalensre kell emelni, és a nivolumab vagy az ipilimumabbal kombinált nivolumab alkalmazását végleg abba kell hagyni.

Immunrendszeri eredetű nephritis és veseműködési zavar

A nivolumab-monoterápia vagy az ipilimumabbal kombinált nivolumab mellett súlyos nephritist és veseműködési zavart észleltek (lásd 4.8 pont). A betegeknek monitorozni kell a nephritisre vagy veseműködési zavarra utaló jeleket és tüneteket. A legtöbb betegnél tünetmentes szérumkreatininszint-emelkedés jelentkezik. A betegséggel összefüggő etiológiákat ki kell zárni.

4. fokozatú szérumkreatininszint-emelkedés esetén a nivolumabot vagy az ipilimumabbal kombinált nivolumabot végleg abba kell hagyni, és 1–2 mg/ttkg/nap metilprednizolonnal egyenértékű kortikoszteroid dózis adását kell kezdeni.

2. vagy 3. fokozatú szérumkreatininszint-emelkedés esetén a nivolumab vagy az ipilimumabbal kombinált nivolumab adását fel kell függeszteni, és 0,5–1 mg/ttkg/nap metilprednizolonnal egyenértékű kortikoszteroid dózis adását kell kezdeni. A tünetek javulásakor a kortikoszteroid fokozatos leépítését követően a nivolumab vagy az ipilimumabbal kombinált nivolumab adását újra el lehet kezdeni. Ha a kortikoszteroidok elkezdése ellenére a tünetek súlyosbodnak vagy nem javulnak, akkor a dózist 1–2 mg/ttkg/nap metilprednizolon-ekvivalensre kell emelni, és a nivolumab vagy az ipilimumabbal kombinált nivolumab alkalmazását végleg abba kell hagyni.

Immunrendszeri eredetű endokrin betegségek

A nivolumab-monoterápia vagy az ipilimumabbal kombinált nivolumab mellett súlyos endokrin betegségeket, köztük hypothyreosist, hyperthyreosist, mellékvesekéreg-elégtelenséget (beleértve a másodlagos mellékvesekéreg-elégtelenséget is), hypophysitist (beleértve a hypopituitarismust is), diabetes mellitust és diabeteses ketoacidosiszt észleltek (lásd 4.8 pont).

A betegeknek monitorozni kell az endokrin betegségek és a hyperglykaemia okozta klinikai jeleket és tüneteket, valamint a pajzsmirigyműködés eltéréseit (a kezelés kezdetén, rendszeresen a kezelés alatt és a klinikai vizsgálatoknak megfelelően). A betegeknek jelentkezhet fáradtság, fejfájás, a mentális státusz megváltozása, hasi fájdalom, széklethabitus-változás és hypotonia vagy nem specifikus tünetek, amelyek egyéb okokra emlékeztethetnek, mint például az agyi áttétek vagy az alapbetegség. Hacsak egy alternatív etiológia nem kerül azonosításra, az endokrin betegségek okozta jeleket vagy tüneteket immunrendszeri eredetűnek kell tartani.

Tüneteket okozó hypothyreosis esetén a nivolumab vagy az ipilimumabbal kombinált nivolumab adását fel kell függeszteni, és szükség esetén pajzsmirigyhormon-pótlást kell kezdeni. Tüneteket okozó hyperthyreosis esetén a nivolumab vagy az ipilimumabbal kombinált nivolumab adását fel kell függeszteni, és szükség esetén antithyroid gyógyszer adását kell kezdeni. Ha a pajzsmirigy akut gyulladására van gyanú, 1–2 mg/ttkg/nap metilprednizolonnal egyenértékű kortikoszteroid adását is mérlegelni kell. A tünetek javulásakor a kortikoszteroid fokozatos leépítését követően a nivolumab

vagy az ipilimumabbal kombinált nivolumab adását szükség esetén újra el lehet kezdeni. A megfelelő hormonpótlás alkalmazásának biztosítása érdekében a pajzsmirigyműködés monitorozását folytatni kell. Életveszélyes hyperthyreosis vagy hypothyreosis esetén a nivolumab, vagy az ipilimumabbal kombinált nivolumab adását végleg abba kell hagyni.

Tüneteket okozó 2. fokozatú mellékvesekéreg-elégtelenség esetén a nivolumab vagy az ipilimumabbal kombinált nivolumab adását fel kell függeszteni, és szükség esetén fiziológiás kortikoszteroid-pótlást kell kezdeni. Súlyos (3. fokozatú) vagy életveszélyes (4. fokozatú) mellékvesekéreg-elégtelenség esetén a nivolumab vagy az ipilimumabbal kombinált nivolumab adását végleg abba kell hagyni. A megfelelő kortikoszteroidpótlás alkalmazásának biztosítása érdekében a mellékveseműködés és a hormonszintek monitorozását folytatni kell.

Tüneteket okozó 2. vagy 3. fokozatú hypophysitis esetén a nivolumab, vagy az ipilimumabbal kombinált nivolumab adását fel kell függeszteni, és szükség esetén hormonpótlást kell kezdeni. Ha az agyalapi mirigy akut gyulladására van gyanú, 1–2 mg/ttkg/nap metilprednizolonnal egyenértékű kortikoszteroid adását is mérlegelni kell. A tünetek javulásakor a kortikoszteroid fokozatos leépítését követően a nivolumab vagy az ipilimumabbal kombinált nivolumab adását szükség esetén újra el lehet kezdeni. Életveszélyes (4. fokozatú) hypophysitis esetén a nivolumab vagy az ipilimumabbal kombinált nivolumab adását végleg abba kell hagyni. A megfelelő hormonpótlás alkalmazásának biztosítása érdekében az agyalapi mirigy-működés és a hormonszintek monitorozását folytatni kell.

Tüneteket okozó diabetes esetén a nivolumab vagy az ipilimumabbal kombinált nivolumab adását fel kell függeszteni, és szükség esetén inzulin-pótlást kell kezdeni. A megfelelő inzulin-pótlás alkalmazásának biztosítása érdekében a vércukorszint monitorozását folytatni kell. Életveszélyes diabetes esetén a nivolumab vagy az ipilimumabbal kombinált nivolumab adását végleg abba kell hagyni.

Immunrendszeri eredetű cutan mellékhatások

Az ipilimumabbal kombinált nivolumab, valamint ritkábban a nivolumab-monoterápia mellett súlyos bőrkiütést észleltek (lásd 4.8 pont). A nivolumab vagy az ipilimumabbal kombinált nivolumab adását 3. fokozatú bőrkiütés esetén el kell halasztani, és 4. fokozatú bőrkiütés esetén abba kell hagyni. A súlyos bőrkiütést 1–2 mg/ttkg/nap metilprednizolonnal egyenértékű, nagy dózisú kortikoszteroiddal kell kezelni.

SJS és TEN ritka eseteit figyelték meg, melyek közül néhány halálos kimenetelű volt. Ha a SJS vagy TEN okozta jelek vagy tünetek mutatkoznak, a nivolumab- vagy az ipilimumabbal kombinált nivolumab-kezelést meg kell szakítani, és a beteget az ennek kivizsgálására és kezelésére szakosodott osztályra kell irányítani. Ha a betegnél a nivolumab vagy az ipilimumabbal kombinált nivolumab alkalmazása során alakul ki SJS vagy TEN, a kezelés végleges abbahagyása javasolt (lásd 4.2 pont).

Elővigyázatosság szükséges, amikor egy olyan betegnél mérlegelik a nivolumab-kezelés alkalmazását, akinél korábban súlyos vagy életveszélyes cután mellékhatást tapasztaltak egy másik, immunstimuláns daganatellenes szerrel történő kezelés során.

Egyéb immunrendszeri eredetű mellékhatások

Az alábbi immunrendszeri eredetű mellékhatásokról számoltak be a nivolumab-monoterápiával vagy ipilimumabbal kombinációban alkalmazott nivolumabbal kezelt betegek kevesebb, mint 1%-ánál a klinikai vizsgálatokban, a különböző dózisok és tumor típusok mellett: pancreatitis, uveitis, demyelinisatio, autoimmun neuropathia (beleértve a nervus facialis és a nervus abducens paresist is), Guillain–Barré-szindróma, myasthenia gravis, myastheniás szindróma, asepticus meningitis, encephalitis, gastritis, sarcoidosis, duodenitis, myositis, myocarditis, rhabdomyolysis és myelitis. A forgalomba hozatalt követően Vogt–Koyanagi–Harada-szindróma, mellékpajzsmirigy-alulműködés és nem fertőző cystitis eseteiről számoltak be (lásd 4.2 és 4.8 pont).

A gyanított immunrendszeri eredetű mellékhatások esetén adekvát vizsgálatot kell végezni az etiológia megerősítése vagy az egyéb okok kizárása érdekében. A mellékhatás súlyossága alapján a nivolumab vagy az ipilimumabbal kombinált nivolumab adását fel kell függeszteni, és kortikoszteroidokat kell

adni. A tünetek javulásakor a kortikoszteroid fokozatos leépítését követően a nivolumab vagy az ipilimumabbal kombinált nivolumab adását újra el lehet kezdeni. A nivolumab vagy az ipilimumabbal kombinált nivolumab adását minden olyan súlyos, immunrendszeri eredetű mellékhatás esetén, ami visszatér, és bármilyen életveszélyes immunrendszeri eredetű mellékhatás esetén végleg abba kell hagyni.

A nivolumab- és az ipilimumabbal kombinált nivolumab-kezelés során myotoxicitás (myositis, myocarditis és rhabdomyolysis) eseteiről számoltak be, melyek közül néhány halálos kimenetelű volt. Ha a betegnél myotoxicitásra utaló jelek és tünetek alakulnak ki, szoros monitorozásra van szükség és a beteget késlekedés nélkül szakorvoshoz kell irányítani kivizsgálás, valamint kezelés céljából. A myotoxicitás súlyosságától függően a nivolumab- vagy az ipilimumabbal kombinált nivolumab-kezelést fel kell függeszteni, vagy végleg abba kell hagyni (lásd 4.2 pont), és megfelelő kezelést kell alkalmazni.

A myocarditis diagnosztizálásához erős gyanújelek fennállása szükséges. A cardialis és cardio-pulmonalis tünetekkel rendelkező betegeket ki kell vizsgálni a lehetséges myocarditis szempontjából. Myocarditis gyanúja esetén azonnal nagy dózisú szteroid-kezelést (1–2 mg/ttkg/nap prednizon vagy 1–2 mg/ttkg/nap metilprednizolon) kell elkezdeni és azonnali kardiológiai konzultációt kell kezdeményezni a jelenlegi klinikai irányelveknek megfelelő diagnosztikai eljárásokkal együtt. Amint a myocarditis diagnózisa megerősítést nyert, a nivolumab- vagy az ipilimumabbal kombinált nivolumab-kezelést el kell halasztani, vagy véglegesen abba kell hagyni (lásd 4.2 pont).

A forgalomba hozatal utáni szakaszban a transzplantált szerv rejectiójáról számoltak be a PD-1 inhibitorokkal kezelt betegeknél. A nivolumab-kezelés növelheti a szervtranszplantáltak esetén a rejectio kockázatát. Ezeknél a betegeknél mérlegelni kell a nivolumab-kezelés előnyeit a lehetséges kilökődés kockázatával szemben.

A monoterápiaként és ipilimumabbal kombinációban alkalmazott nivolumab-kezelés kapcsán haemophagocytás lymphohistiocytosist (HLH) figyeltek meg. Körültekintéssel kell eljárni, ha a nivolumabot monoterápiában vagy ipilimumabbal kombinálva alkalmazzák. Amennyiben HLH-t diagnosztizálnak, az önmagában vagy ipilimumabbal együtt alkalmazott nivolumab adását fel kell függeszteni és meg kell kezdeni a HLH kezelését.

Akut graft-versus-host betegség (graft-versus-host disease – GVHD) és transzplantációval kapcsolatos halálozás (transplant related mortality – TRM) eseteit figyelték meg a korábbi intravénás nivolumab-expozíciót követően allogén haemopoieticus őssejt-transzplantáción (haematopoietic stem cell transplant – HSCT) átesett klasszikus Hodgkin-lymphoma-ban szenvedő betegeknél. A HSCT lehetséges előnyeinek és a transzplantációs szövődmények potenciálisan fokozott kockázatának gondos mérlegelése minden esetben egyedileg szükséges. A forgalomba hozatalt követően az allogén HSCT-n átesett, intravénás nivolumabbal kezelt betegeknél gyorsan kialakuló és súlyos GVHD-t jelentettek, amelyek közül néhány halálos kimenetelű volt. A nivolumab-kezelés fokozhatja a súlyos GVHD és a haláleset előfordulásának kockázatát azoknál a betegeknél, akik előzetesen allogén HSCT-n estek át, különösen azoknál, akik kórtörténetében GVHD szerepelt. Ezeknél a betegeknél mérlegelni kell a nivolumab-kezelés előnyeit a lehetséges kockázattal szemben.

Infúziós reakciók (intravénás gyógyszerforma)

Az intravénás nivolumab vagy az ipilimumabbal kombinált intravénás nivolumab klinikai vizsgálataiban súlyos infúziós reakciókról számoltak be (lásd 4.8 pont). Súlyos vagy életveszélyes infúziós reakció esetén az intravénás nivolumab, vagy az ipilimumabbal kombinált intravénás nivolumab-infúziót fel kell függeszteni, és megfelelő kezelést kell kezdeni. Azok a betegek, akiknek enyhe vagy közepesen súlyos infúziós reakciójuk van, szoros monitorozás, valamint az infúziós reakciók megelőzésére vonatkozó intézményi terápiás ajánlásokban foglalt premedikáció alkalmazása mellett kaphatják az intravénás nivolumabot vagy az ipilimumabbal kombinált intravénás nivolumabot.

Betegségspecifikus óvintézkedések

Előrehaladott melanoma

Azokat a betegeket, akiknek a kiindulási teljesítménypontszáma ≥ 2 , akiknek aktív agyi metastasisaik vagy leptomeningealis metastasisaik, autoimmun betegségük volt, és azokat a betegeket, akik a vizsgálatba való belépés előtt szisztémás immunszuppresszánsokat kaptak, kizárták a nivolumab vagy az ipilimumabbal kombinált nivolumab pivotális klinikai vizsgálataiból (lásd 4.5 és 5.1 pont). Az ocularis/uvealis melanomában szenvedő betegeket kizárták a melanoma pivotális klinikai vizsgálatokból. Emellett a CA209037 vizsgálatból kizárták azokat a betegeket, akiknek anti-CTLA-4-kezeléssel összefüggő, 4. fokozatú mellékhatásuk volt (lásd 5.1 pont). A CA209172 klinikai vizsgálatba azokat a betegeket is bevonták, akiknek a kiindulási teljesítménypontszáma 2, kezelt leptomeningealis metastasisaik, ocularis/uvealis melanomájuk, autoimmun betegségük volt, valamint azokat a betegeket, akiknél a korábbi CTLA-4-kezeléssel összefüggő 3.-4. fokozatú mellékhatások fordultak elő (lásd 5.1 pont). A vizsgálatba történő bevonás előtt immunszuppresszáns-kezelésben részesült, és aktív agyi vagy leptomeningealis metastasisban szenvedő betegek vonatkozásánál nincsenek adatok, ezért a nivolumabot a potenciális előny/kockázat egyéni alapon történő gondos mérlegelése után, óvatosan kell alkalmazni ezekben a populációkban.

A nivolumab-monoterápiához képest az ipilimumabbal kombinált nivolumab alkalmazása esetén a progressziómentes túlélés emelkedését csak az alacsony PD-L1 expressziót mutató tumorú betegeknél igazolták. A teljes túlélés javulása a magas PD-L1 expressziót mutató tumorú betegek körében (PD-L1 $\geq 1\%$) hasonló volt az ipilimumabbal kombinált nivolumab és a nivolumab-monoterápia esetén. A kombináció elkezdése előtt javasolt, hogy az orvosok gondosan értékeljék az egyes betegeket és a daganat jellemzőit, figyelembe véve a kombinációnak a nivolumab monoterápiához viszonyítva megfigyelt előnyeit és toxicitását (lásd 4.8 és 5.1 pont).

A nivolumab alkalmazása gyorsan progrediáló melanomás betegeknél

Az orvosoknak figyelembe kell venniük, hogy a nivolumab hatása késleltetve jelentkezik, mielőtt olyan betegeknél kezdenék el a kezelést, akik gyorsan progrediáló betegségben szenvednek (lásd 5.1 pont).

Melanoma adjuváns kezelése

Nincsenek a melanomás betegek adjuváns kezelésre vonatkozó adatok olyanoknál, akiknél az alábbi kockázati tényezők fordultak elő (lásd 4.5 és 5.1 pont):

- korábbi autoimmun betegségben szenvedő, illetve szisztémás kortikoszteroidokkal (naponta ≥ 10 mg vagy azzal egyenértékű prednizon) vagy más immunszuppresszív szerekkel való kezelésre szoruló betegek,
- előzőleg melanoma kezelésben részesültek (azok kivételével, akik műtéten estek át, a központi idegrendszeri léziók idegsebészeti reszekcióját követően adjuváns sugárterápiában részesültek és a korábbi adjuváns interferon-kezelést a randomizációt megelőzően legalább 6 hónappal befejezték),
- korábban anti-PD-1-, anti-PD-L1-, anti-PD-L2-, anti-CD137- vagy anti CTLA-4-antitest-terápiát kaptak (beleértve az ipilimumabot és más, a T-sejt kostimulációs és ellenőrzőpont útvonalakat célzó antitestet vagy készítményt)
- 18 éven aluliak.

Adatok hiányában a nivolumabot a potenciális előny/kockázat egyéni alapon történő gondos mérlegelése után, óvatosan kell alkalmazni ezekben a populációkban.

Nem kissejtes tüdőcarcinoma

A nem kissejtes tüdőcarcinoma kezelése megelőző kemoterápiát követően

Azokat a betegeket, akiknek a kiindulási teljesítménypontszáma ≥ 2 , akiknek aktív agyi metastasisaik vannak, vagy autoimmun betegségben, tünetekkel járó interstitialis tüdőbetegségben szenvednek és azokat a betegeket, akik a vizsgálatba való belépés előtt szisztémás immunszuppresszánsokat kaptak, kizárták a nem kissejtes tüdőcarcinomában végzett pivotális klinikai vizsgálatokból (lásd 4.5 és 5.1 pont). Azokat a betegeket is bevonták a CA209171 klinikai vizsgálatba, akiknek a kiindulási

teljesítménypontszáma 2 volt (lásd 5.1 pont). A vizsgálatba történő bevonás előtt immunszuppresszáns-kezelésben részesült betegek esetében, továbbá szimptomatikus intersticiális tüdőbetegségben, vagy aktív agyi metastasisban, valamint autoimmun betegségben szenvedő betegek vonatkozóan nincsenek adatok, ezért a nivolumabot a potenciális előny/kockázat egyéni alapon történő gondos mérlegelése után, óvatosan kell alkalmazni ezekben a populációkban.

Az orvosoknak figyelembe kell venniük a nivolumab hatásának késleltetett megjelenését a kezelés elkezdése előtt a rosszabb prognosztikai jellemzőjű és/vagy agresszív betegségben szenvedő betegeknél. Nem squamosus nem kissejtes tüdőcarcinómában 3 hónapon belül nagyobb számú halálesetet észleltek a nivolumab mellett, mint a docetaxel esetén. A korai halálozással járó tényezők a rosszabb prognosztikai jellemzők és/vagy az agresszív betegség voltak, amennyiben együtt jártak a tumor által expresszált PD-L1 alacsony szintjével vagy teljes hiányával (lásd 5.1 pont).

Vesesejtes carcinoma

Nivolumab vagy ipilimumabbal kombinált nivolumab

Azokat a betegeket, akiknek a kórelőzményében bármiféle, egyidejűleg fennálló agyi metastasis, aktív autoimmun betegség vagy szisztémás immunszuppressziót igénylő betegségek szerepeltek, kizárták a nivolumab vagy az ipilimumabbal kombinált nivolumab klinikai vizsgálataiból (lásd 4.5 és 5.1 pont). Adatok hiányában a nivolumabot vagy az ipilimumabbal kombinált nivolumabot a potenciális előny/kockázat egyéni alapon történő gondos mérlegelése után, óvatosan kell alkalmazni ezekben a betegpopulációkban.

Kabozantinibbel kombinált nivolumab

Azokat a betegeket, akiknél bármilyen aktív agyi metastasis, autoimmun betegség vagy szisztémás immunszuppressziót igénylő betegség fennállt, kizárták a kabozantinibbel kombinált nivolumab klinikai vizsgálataiból (lásd 4.5 és 5.1 pont). Adatok hiányában a kabozantinibbel kombinált nivolumabot a potenciális előny/kockázat egyéni alapon történő gondos mérlegelése után, óvatosan kell alkalmazni ezekben a betegpopulációkban.

Előrehaladott vesesejtes carcinómában szenvedő betegeknél kabozantinibbel kombinációban alkalmazott nivolumab-kezelés esetén gyakrabban számoltak be 3. és 4. fokozatú GOT- és GPT-szint emelkedésről, mint nivolumab-monoterápia esetén (lásd 4.8 pont). A májenzim-értékeket a kezelés megkezdése előtt, illetve a kezelés ideje alatt rendszeres időközönként ellenőrizni kell. A szakmai irányelveket mindkét gyógyszerre vonatkozóan be kell tartani (lásd 4.2 pont, és olvassa el a kabozantinib Alkalmazási előírását).

Fej-nyaki rák

Azokat a betegeket, akinek a kiindulási teljesítménypontszáma ≥ 2 volt, aktív agyi vagy leptomeningealis áttétek voltak, aktív autoimmun betegségük volt, egészségi állapotuk szisztémás immunszuppressziót igényelt, vagy primer tumoruk nasopharynx vagy nyálmirigy tumor volt, kizárták a fej-nyaki laphámsejtes carcinómában végzett klinikai vizsgálatból (lásd 4.5 és 5.1 pont). Adatok hiányában a nivolumabot a potenciális előny/kockázat egyéni alapon történő gondos mérlegelése után, óvatosan kell alkalmazni ezekben a populációkban.

Az orvosoknak figyelembe kell venniük a nivolumab hatásának késleltetett megjelenését a kezelés elkezdése előtt a rosszabb prognosztikai jellemzőjű és/vagy agresszív betegségben szenvedő betegeknél. Fej-nyak-rák esetén 3 hónapon belül nagyobb számú halálesetet észleltek a nivolumab mellett, mint a docetaxel esetén. A korai halálozással összefüggő tényezők az ECOG-teljesítményszűrés, a korábbi platina-kezelés során gyorsan progresszív betegség, valamint a nagy tumorméret voltak.

Urothelialis carcinoma

Előrehaladott urothelialis carcinoma kezelése

Azokat a betegeket, akiknek a kiindulási teljesítménypontszáma ≥ 2 volt, aktív agyi metasztázisaik vagy leptomeningealis metasztázisaik voltak, aktív autoimmun betegségük volt vagy egészségi

állapotuk szisztémás immunszuppressziót igényelt, kizárták az urothelialis carcinomában végzett klinikai vizsgálatokból (lásd 4.5 és 5.1 pont). Adatok hiányában a nivolumabot a potenciális előny/kockázat egyéni alapon történő gondos mérlegelése után, óvatosan kell alkalmazni ezekben a populációkban.

Az urothelialis carcinoma adjuváns kezelése

Az urothelialis carcinoma adjuváns kezelésének klinikai vizsgálatából kizárták a ≥ 2 -es kiindulási teljesítménypontszámú betegeket (kivéve azokat a 2-es kiindulási teljesítménypontszámú betegeket, akik nem részesültek ciszplatinalapú neoadjuváns kemoterápiában, és akiket ciszplatin adjuváns kemoterápiára nem tartanak alkalmasnak), továbbá kizárták azokat, akiknél a műtétet követően a betegség bizonyítottan fennállt, illetve akiknek aktív autoimmun betegségük vagy szisztémás immunszuppressziót igénylő betegségük volt (lásd 4.5 és 5.1 pont). Adatok hiányában a nivolumabot a potenciális előny/kockázat egyéni alapon történő mérlegelése után óvatosan kell alkalmazni ezekben a populációkban.

dMMR vagy MSI-H colorectalis carcinoma

Azokat a betegeket, akiknek a kiindulási teljesítménypontszáma ≥ 2 volt, aktív agyi metasztázisaik vagy leptomeningealis metasztázisaik voltak, aktív autoimmun betegségük volt vagy egészségi állapotuk szisztémás immunszuppressziót igényelt, kizárták a dMMR vagy MSI-H metasztatikus colorectalis carcinomában végzett klinikai vizsgálatokból (lásd 4.5 és 5.1 pont). Adatok hiányában az ipilimumabbal kombinációban alkalmazott nivolumabot a potenciális előny/kockázat egyéni alapon történő mérlegelése után óvatosan kell alkalmazni ezekben a populációkban.

A nyelöcső laphámsejtes carcinómája

Az OSCC első vonalbeli kezelése

Az OSCC-ben végzett klinikai vizsgálatból kizárták azokat a betegeket, akiknél a kiindulási teljesítménypontszám ≥ 2 , a kórtörténetben egyidejűleg előforduló agyi metasztázisok szerepeltek, aktív autoimmun betegségük, vagy szisztémás immunszuppressziót igénylő betegségük volt, illetve a tumornak a nyelöcsődaganattal szomszédos szervekbe való nyilvánvaló inváziója miatt nagy volt a vérzés vagy sipoly kialakulásának kockázata (lásd 4.5 és 5.1 pont). Adatok hiányában a nivolumabot kemoterápiával kombinálva óvatosan kell alkalmazni ezekben a populációkban, a potenciális előny/kockázat egyéni alapon történő gondos mérlegelése után.

Az OSCC kezelése korábbi első vonalbeli kemoterápiát követően

A laphámsejtes nyelöcsőcarcinomáról rendelkezésre álló klinikai adatok többsége ázsiai származású betegekre vonatkozik (lásd 5.1 pont).

Azokat a betegeket, akiknek a kiindulási teljesítménypontszáma ≥ 2 volt, tünetekkel járó vagy kezelést igénylő agyi metastasisaik voltak, nyilvánvaló tumorinvázió volt a nyelöcsőkönyeki szervekben (pl. az aorta vagy a légutak), aktív autoimmun-betegségük volt vagy egészségi állapotuk szisztémás immunszuppressziót igényelt, kizárták az OSCC-ben végzett klinikai vizsgálatokból (lásd 4.5 és 5.1 pont). Adatok hiányában a nivolumabot a potenciális előny/kockázat egyéni alapon történő gondos mérlegelése után, óvatosan kell alkalmazni ezekben a populációkban.

Az orvosoknak figyelembe kell venniük a nivolumab-hatás késleltetett megjelenését, mielőtt elkezdik a kezelést az OSCC-ben szenvedő betegeknél. A randomizálást követő 2,5 hónapon belül nagyobb számú halálesetet figyeltek meg a nivolumabbal kezelték körében a kemoterápiához viszonyítva. A korai halálozással összefüggő konkrét tényező(ke)t nem tudtak azonosítani (lásd 5.1 pont).

A nyelöcső vagy a gastroesophagealis junkció daganatának adjuváns kezelése

Azokat a betegeket, akiknek a kiindulási teljesítménypontszáma ≥ 2 volt, nem kaptak egyidejű kemoradioterápiás (CRT) kezelést a műtėti beavatkozás előtt, IV. stádiumú reszekálható betegségük vagy aktív autoimmun betegségük volt, vagy egészségi állapotuk szisztémás immunszuppressziót igényelt, kizárták a nyelöcső és a gastroesophagealis junkció daganatának klinikai vizsgálatából (lásd 4.5 és 5.1 pont). Adatok hiányában a nivolumabot a potenciális előny/kockázat-arány egyéni alapon történő gondos mérlegelése után, óvatosan kell alkalmazni ezekben a populációkban.

Gyomor-, gastroesophagealis junkció- vagy esophagealis adenocarcinoma

A gyomor-, a GEJ- vagy a nyelőcső-adenocarcinoma klinikai vizsgálatából kizárták azokat a betegeket, akiknek kiindulási ECOG teljesítménypontszáma ≥ 2 volt, illetve akiknél kezeletlen központi idegrendszeri metasztázisok, aktív, ismert vagy feltételezett autoimmun betegség vagy szisztémás immunszuppressziót igénylő egészségügyi állapot voltak jelen (lásd 4.5 és 5.1 pont). Adatok hiányában a nivolumabot kemoterápiával kombinálva óvatosan kell alkalmazni ezekben a populációkban, a potenciális előny/kockázat egyéni alapon történő gondos mérlegelése után.

A CA209649 vizsgálatból kizárták az ismert HER2-pozitív státuszú betegeket. A vizsgálatban részt vehettek bizonytalan státuszú betegek, akik a betegpopuláció 40,3%-át képviselték (lásd 5.1 pont).

Az OPDIVO poliszorbát 80-at (E433) tartalmaz

Ez a gyógyszer 2,5 mg poliszorbát 80-at tartalmaz 5 ml-es injekciós üvegenként, ami 5 mg/10 ml-nek felel meg. A poliszorbátok allergiás reakciókat okozhatnak.

Betegkártya

Minden OPDIVO-t felírónak ismernie kell az Orvosi információs és kezelési útmutatókat. A felírónak meg kell beszélnie a beteggel az OPDIVO-kezelés kockázatait. A felírás során át kell adni a betegnek a Betegkártyát.

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

A nivolumab egy humán monoklonális antitest, így farmakokinetikai interakciós vizsgálatokat nem végeztek. Mivel a monoklonális antitesteket nem metabolizálják a citokróm P450- (CYP) enzimek vagy az egyéb, gyógyszer-metabolizáló enzimek, ezeknek az enzimeknek az egyidejűleg alkalmazott gyógyszerekkel történő gátlása vagy indukciója várhatóan nem befolyásolja a nivolumab farmakokinetikai tulajdonságait.

A kölcsönhatások egyéb formái

Szisztémás immunszuppresszió

A kezelés megkezdésekor, a nivolumab elkezdése előtt a szisztémás kortikoszteroidok és egyéb immunszuppresszánsok alkalmazását kerülni kell, mivel fennáll annak a lehetősége, hogy gátolják a nivolumab farmakodinámiás aktivitását. Ugyanakkor a nivolumab-kezelés elkezdése után az immunrendszeri eredetű mellékhatások kezelésére alkalmazhatók szisztémás kortikoszteroidok és más immunszuppresszánsok. Az előzetes eredmények azt mutatják, hogy úgy tűnik, a szisztémás immunszuppresszió nivolumab-kezelés elkezdése utáni alkalmazása nem zárja ki eleve a nivolumabra adott választ.

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Terhesség

A nivolumab terhes nőknél történő alkalmazása tekintetében nem áll rendelkezésre információ. Állatkísérletek során embriofoetalis toxicitást igazoltak (lásd 5.3 pont). Ismert, hogy a humán IgG4 átjut a placentáris barrieren. A nivolumab egy IgG4, ezért fennáll annak a lehetősége, hogy a nivolumab átjut az anyából a fejlődő magzatba. A nivolumab alkalmazása nem ajánlott terhesség alatt és olyan fogamzóképes korú nők esetén, akik nem alkalmaznak hatékony fogamzásgátlást, kivéve, ha a klinikai előnyök meghaladják a potenciális kockázatot. Hatékony fogamzásgátlás alkalmazandó a nivolumab utolsó dózisát követően, legalább 5 hónapon keresztül.

Szoptatás

Nem ismert, hogy a nivolumab kiválasztódik-e a humán anyatejbe. Mivel sok gyógyszer, köztük az antitestek is kiválasztódhatnak a humán anyatejbe, az anyatejjel táplált újszülöttekre/csecsemőkre nézve a kockázatot nem lehet kizárni. A nivolumab alkalmazása előtt el kell döntenie, hogy a szoptatást

függesztik fel, vagy megszakítják a kezelést – figyelembe véve a szoptatás előnyét a gyermekre nézve, valamint a terápia előnyét az anyára nézve.

Termékenység

A nivolumab fertilitásra gyakorolt hatását értékelő vizsgálatokat nem végeztek. Így a nivolumab férfi és női fertilitásra gyakorolt hatása nem ismert.

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A nivolumab vagy az ipilimumabbal kombinált nivolumab kismértékben befolyásolhatja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket. A potenciális mellékhatások, például a fáradtság miatt (lásd 4.8 pont) a betegeknek azt kell javasolni, hogy legyenek óvatosak, amikor gépjárművet vezetnek vagy gépeket kezelnek, amíg nem biztosak abban, hogy a nivolumab nem befolyásolja őket hátrányosan.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

Nivolumab-monoterápia (lásd 4.2 pont)

A biztonságossági profil összefoglalása

Az intravénásan alkalmazott nivolumab monoterápia összesített adatállományában a különböző daganattípusok esetén (n = 4646) 2,3–28 hónapos minimális utánkövetési idővel a leggyakoribb mellékhatások ($\geq 10\%$) a következők voltak: fáradtság (44%), mozgásszervi fájdalom (28%), hasmenés (26%), bőrkiütés (24%), köhögés (22%), hányinger (22%), viszketés (19%), csökkent étvágy (17%), ízületi fájdalom (17%), székrekedés (16%), nehézlégzés (16%), alhasi fájdalom (15%), felső légúti fertőzés (15%), láz (13%), fejfájás (13%), anaemia (13%) és hányás (12%). A mellékhatások többsége enyhe – közepesen súlyos (1. vagy 2. fokozatú) volt. A 3–5-ös fokozatú mellékhatások előfordulási gyakorisága 44% volt, amelyből 0,3% volt a vizsgálati készítménynek tulajdonított, halálos kimenetelű mellékhatások aránya. Nem kissejtes tüdőcarcinoma esetén, legalább 63 hónapos követés során új biztonságossági szignált nem azonosítottak.

A szubkután alkalmazott nivolumab biztonságossága hasonló volt a nivolumab intravénás gyógyszerformájának ismert biztonságossági profiljához, az injekció beadásának helyén jelentkező reakció (7% a szubkután nivolumab karban (n = 247) vs. 0% az intravénás nivolumab karban (n = 245)), mint további mellékhatás mellett.

A mellékhatások táblázatos összefoglalása

A nivolumabbal monoterápiában kezelt betegek (n = 4646) esetén az összesített adatállományból származó mellékhatásokat a 2. táblázat mutatja be. Ezek a reakciók szervrendszeri és gyakorisági kategóriánként kerülnek bemutatásra. A gyakoriságok meghatározása: nagyon gyakori ($\geq 1/10$), gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$), nem gyakori ($\geq 1/1000 - < 1/100$), ritka ($\geq 1/10\,000 - < 1/1000$), nagyon ritka ($< 1/10\,000$), nem ismert (a gyakoriság a rendelkezésre álló posztmarketing adatokból nem állapítható meg). Az egyes gyakorisági kategóriákon belül a mellékhatások csökkenő súlyosság szerint kerülnek megadásra.

2. táblázat: Mellékhatások nivolumab-monoterápia esetén

	Nivolumab-monoterápia
Fertőző betegségek és parazitafertőzések	
Nagyon gyakori	felső légúti fertőzés
Gyakori	pneumonia ^a , bronchitis
Ritka	asepticus meningitis
Jó-, rosszindulatú és nem meghatározott daganatok (beleértve a cisztákat és polipokat is)	
Ritka	histiocytás necrotizáló lymphadenitis (Kikuchi lymphadenitis)

Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek	
Nagyon gyakori	lymphopenia ^b , anaemia ^{b,i} , leukopenia ^b , neutropenia ^{a,b} , thrombocytopenia ^b
Nem gyakori	eosinophilia
Nem ismert	haemophagocytás lymphohistiocytosis
Immunrendszeri betegségek és tünetek	
Gyakori	infúzióval összefüggő reakció (beleértve a citokinfelszabadulási szindrómát), túlérzékenység (beleértve az anaphylaxiás reakciót is)
Nem gyakori	sarcoidosis
Nem ismert	transzplantált szerv rejectiója ^f
Endokrin betegségek és tünetek	
Gyakori	hypothyreosis, hyperthyreosis, thyroiditis
Nem gyakori	mellékvesekéreg-elégtelenség ^j , hypopituitarismus, hypophysitis, diabetes mellitus
Ritka	diabeteses ketoacidosis, mellékpajzsmirigy-alulműködés
Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek	
Nagyon gyakori	csökkent étvágy, hyperglykaemia ^b
Gyakori	kiszáradás, testtömegcsökkenés, hypoglykaemia ^b
Nem gyakori	metabolikus acidosis
Nem ismert	tumorlysis-szindróma ^g
Idegrendszeri betegségek és tünetek	
Nagyon gyakori	fejfájás
Gyakori	perifériás neuropathia, szédülés
Nem gyakori	polyneuropathia, autoimmun neuropathia (beleértve a nervus facialis és a nervus abducens paresist is)
Ritka	Guillain–Barré-szindróma, demyelinisatio, myastheniás szindróma, encephalitis ^{a,k} , neuritis optica
Nem ismert	myelitis (beleértve a transzverzális myelitist is)
Szembetegségek és szemészeti tünetek	
Gyakori	homályos látás, száraz szem
Nem gyakori	uveitis
Nem ismert	Vogt–Koyanagi–Harada-szindróma ^f
Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek	
Gyakori	tachycardia, pitvarfibrilláció
Nem gyakori	myocarditis ^a , pericardium-betegség ^h , arrhythmia (beleértve a ventricularis arrhythmiát is)
Érbetegségek és tünetek	
Gyakori	hypertonia
Ritka	vasculitis
Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek	
Nagyon gyakori	dyspnoe ^a , köhögés
Gyakori	pneumonitis ^a , pleuralis folyadékgyülem
Nem gyakori	pulmonalis infiltratio
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	
Nagyon gyakori	hasmenés, hányás, hányinger, hasi fájdalom, székrekedés
Gyakori	colitis ^a , stomatitis, szájszárazság
Nem gyakori	pancreatitis, gastritis
Ritka	ulcus duodeni, exokrin hasnyálmirigy-elégtelenség, coeliakia
Máj- és epebetegségek, illetve tünetek	
Nem gyakori	hepatitis, cholestasis

A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei	
Nagyon gyakori	bőrkiütés ^c , pruritus
Gyakori	vitiligo, száraz bőr, erythema, alopecia
Nem gyakori	psoriasis, rosacea, erythema multiforme, urticaria
Ritka	toxicus epidermalis necrolysis ^{a,d} , Stevens–Johnson-szindróma ^a
Nem ismert	lichen sclerosus ^g , egyéb lichen-betegség
A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei	
Nagyon gyakori	csont- és izomrendszeri fájdalom ^e , arthralgia
Gyakori	arthritis
Nem gyakori	polymyalgia rheumatica
Ritka	Sjögren-szindróma, myopathi ^a , myositis (beleértve a polymyositist is) rhabdomyolysis ^{a,d}
Vese- és húgyúti betegségek és tünetek	
Gyakori	veseelégtelenség (beleértve az akut vesekárosodást is) ^a
Ritka	tubulointerstitialis nephritis, nem fertőzőes eredetű cystitis
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók	
Nagyon gyakori	fáradtság, láz
Gyakori	fájdalom, mellkasi fájdalom, oedema ^l , az injekcióbeadás helyén jelentkező reakció ^m
Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei^b	
Nagyon gyakori	emelkedett GOT-szint, hyponatraemia, hypoalbuminaemia, emelkedett alkalikus foszfatázszint, emelkedett kreatininszint, emelkedett GPT-szint, emelkedett lipázszint, hyperkalaemia, emelkedett amilázszint, hypocalcaemia, hypomagnesaemia, hypokalaemia, hypercalcaemia
Gyakori	emelkedett összbilirubinszint, hypernatraemia, hypermagnesaemia

A 2. táblázatban bemutatott mellékhatások gyakorisága nem feltétlenül tulajdonítható egyedül a nivolumabnak, mivel ahhoz az alapbetegség is hozzájárulhat.

^a A befejezett vagy folyamatban lévő klinikai vizsgálatokban fatális kimenetelű eseteket jelentettek.

^b A laboratóriumi fogalmak esetén a gyakoriságok azoknak a betegeknek az arányát tükrözik, akiknél a vizsgálat megkezdéséhez képest a laboratóriumi értékek romlását észlelték. Lásd az „Egyes kiválasztott mellékhatások leírása, laboratóriumi eltérések” részt alább.

^c A bőrkiütés egy több összetevőből álló kifejezés, amelybe beletartozik a maculo papularis bőrkiütés, az erythematosus bőrkiütés, a viszkető bőrkiütés, a follicularis bőrkiütés, a macularis bőrkiütés, a morbilliform bőrkiütés, a papularis bőrkiütés, a pustularis bőrkiütés, a vesicularis bőrkiütés, az exfoliatív bőrkiütés, a dermatitis, a dermatitis acneiformis, az allergiás dermatitis, az atopiás dermatitis, a dermatitis bullosa, az exfoliatív dermatitis, a dermatitis psoriasisiformis, a gyógyszer okozta bőrkiütés és a pemphigoid.

^d Az összesített adatállományon kívüli vizsgálatok során is jelentett mellékhatás. A gyakoriság a vizsgálati programban résztvevő összes beteg expozícióján alapul.

^e A musculoskeletális fájdalom egy több összetevőből álló kifejezés, amelybe beletartozik a hátfájás, a csontfájdalom, a musculoskeletális mellkasi fájdalom, a musculoskeletális diszkomfort, a myalgia, a myalgia intercostalis, a nyakfájás, a végtagfájdalom és a gerincfájdalom.

^f A forgalomba hozatalt követő esemény (lásd még 4.4 pont).

^g A klinikai vizsgálatokban és a forgalomba hozatalt követően jelentették.

^h A pericardium-betegség egy összefoglaló kifejezés, ami tartalmazza a pericarditist, a pericardialis folyadékgyülemet, a szívtamponádot és a Dressler-szindrómát is.

ⁱ Az anaemia egy összefoglaló kifejezés, amely tartalmazza többek között a haemolyticus anaemiát, az autoimmun anaemiát, az alacsony hemoglobinszintet, a vashiányos anaemiát és az alacsony vörösvértestszámot is.

^j Beleértve a mellékvesekéreg-elégtelenséget, akut mellékvesekéreg-elégtelenséget és a másodlagos mellékvesekéreg-elégtelenséget.

^k Beleértve az encephalitist és a limbikus encephalitist.

^l Az oedema összetett kifejezés, amely magában foglalja a generalizált oedemát, a perifériás oedemát, a perifériás duzzanatot és a duzzanatot.

^m Az összesített adatállományon kívüli vizsgálatban jelentett (szubkután injekcióval kapcsolatos). A gyakoriság a CA20967T vizsgálat az OPDIVO oldatos injekcióval való expozíció alapján, és magában foglalja az injekció beadásának helyén jelentkező erythemát, az alkalmazás helyén jelentkező fájdalmat, az injekció beadásának helyén jelentkező oedemát, az alkalmazás helyén jelentkező fájdalmat, az alkalmazás helyén jelentkező erythemát, az alkalmazás helyén jelentkező kiütést, az alkalmazás helyén jelentkező elszíneződést, az alkalmazás helyén jelentkező gyulladást és az alkalmazás helyén jelentkező viszketést.

Egyéb terápiás hatóanyagokkal kombinált nivolumab (lásd 4.2 pont)

A biztonságossági profil összefoglalása

A nivolumab kombinációban történő alkalmazása esetén a kezelés megkezdése előtt olvassa el az egyéb terápiás hatóanyagok alkalmazási előírását a biztonságossági profillal kapcsolatos további információkért.

Ipilimumabbal kombinált nivolumab (kemoterápiával vagy anélkül)

Az ipilimumabbal kombinációban (kemoterápiával vagy anélkül) alkalmazott nivolumab összesített adatállományában, a különböző daganattípusokban (n = 2294), legalább 6–47 hónapos utánkövetéssel, a leggyakoribb mellékhatások ($\geq 10\%$) a következők voltak: fáradtság (49%), hasmenés (37%), bőrkkiütés (37%), hányinger (30%), pruritus (29%), csont- és izomrendszeri fájdalom (27%), láz (24%), csökkent étvágy (23%), köhögés (22%), hányás (19%), székrekedés (19%), arthralgia (19%), hasi fájdalom (19%), dyspnoe (18%), hypothyreosis (16%), fejfájás (15%), felső légúti fertőzés (15%), oedema (13%), valamint szédülés (10%). A 3–5-ös fokozatú mellékhatások előfordulási gyakorisága 67% volt az ipilimumabbal kombinációban (kemoterápiával vagy anélkül) alkalmazott nivolumab esetében, amelyből 0,7% volt a vizsgálati készítménynek tulajdonított, halálos kimenetelű mellékhatások aránya. A 3 mg/ttkg ipilimumab és 1 mg/ttkg nivolumab kombinációjával kezelt betegek esetében fáradtságról (62%), bőrkkiütésről (57%), hasmenésről (52%), hányingerről (42%), pruritusról (40%), pyrexia (36%) és fejfájásról (26%) számoltak be, az ipilimumabbal kombinációban (kemoterápiával vagy anélkül) alkalmazott nivolumab összesített adatállományában szereplő előfordulási gyakorisághoz képest legalább 10%-kal magasabb előfordulási gyakorisággal. Az 1 mg/ttkg ipilimumabbal és kemoterápiával kombinációban alkalmazott 360 mg nivolumabbal kezelt betegek esetében anaemiáról (32%) és neutropeniáról (15%) számoltak be, az ipilimumabbal kombinációban (kemoterápiával vagy anélkül) alkalmazott nivolumab összesített adatállományában szereplő előfordulási gyakorisághoz képest legalább 10%-kal magasabb előfordulási gyakorisággal.

Kemoterápiával kombinált nivolumab

A kététhente 240 mg vagy háromhetente 360 mg dózisban, kemoterápiával kombinációban alkalmazott nivolumab – különböző daganattípusokra vonatkozó – összesített adatállományában (n = 1572), ahol a gyomor-, GEJ- vagy nyelőcső-adenocarcinoma, OSCC vagy urothelialis carcinoma esetében, illetve a reszekálható NSCLC-kezelés 3 ciklusát követően az utánkövetési idő legalább 7,4–20 hónap volt, a leggyakoribb ($\geq 10\%$) mellékhatások a hányinger (51%), fáradtság (41%), perifériás neuropathia (34%), csökkent étvágy (32%), székrekedés (31%), hasmenés (30%), hányás (26%), stomatitis (19%), hasi fájdalom (19%), bőrkkiütés (19%), musculoskeletális fájdalom (18%), láz (17%), oedema (beleértve a perifériás oedemát) (13%), köhögés (12%), pruritus (11%) és hypoalbuminaemia (10%) voltak. A 3–5. fokozatú mellékhatások előfordulási gyakorisága 72% volt a kemoterápiával kombinált nivolumab alkalmazása esetén, és 1,3% volt a kemoterápiával kombinált nivolumabnak tulajdonított, halálos kimenetelű mellékhatások aránya. Gyomor-, GEJ-, illetve nyelőcső-adenocarcinoma vagy OSCC esetében a terápia medián időtartama 6,44 hónap (95%-os CI: 5,95; 6,80) volt a nivolumab kemoterápiával kombinált alkalmazása esetén, 4,34 hónap (95%-os CI: 4,04; 4,70) kemoterápia alkalmazása esetén, és 7,39 hónap (95%-os CI: 7,06; 8,38) urothelialis carcinoma esetén. Reszekálható NSCLC esetében a betegek kilencvenhárom százaléka (93%) kapott 3 ciklus nivolumabot kemoterápiával kombinálva.

Kabozantinibbal kombinált nivolumab

A napi egyszeri 40 mg kabozantinibbal kombinált, minden 2. héten adott 240 mg intravénás nivolumab-kezelésben részesültek adatállományában RCC esetén (n = 320), minimum 16,0 hónapos utánkövetési idővel a leggyakoribb mellékhatások ($\geq 10\%$) a következők voltak: hasmenés (64,7%), fáradtság (51,3%), palmaris–plantaris erythrodysaesthesia szindróma (40,0%), stomatitis (38,8%), musculoskeletális fájdalom (37,5%), hypertonia (37,2%), bőrkkiütés (36,3%), hypothyreosis (35,6%), étvágycsökkenés (30,3%), hányinger (28,8%), hasi fájdalom (25,0%), dysgeusia (23,8%), felső légúti fertőzés (20,6%), köhögés (20,6%), pruritus (20,6%), arthralgia (19,4%), hányás (18,4%), dysphonia (17,8%), fejfájás (16,3%), dyspepsia (15,9%), szédülés (14,1%), székrekedés (14,1%), láz (14,1%), oedema (13,4%), izomgörcs (12,2%), dyspnoe (11,6%), proteinuria (10,9%) és hyperthyreosis

(10,0%). A 3-5-ös fokozatú mellékhatások előfordulási gyakorisága 78% volt, amelyből 0,3% volt a vizsgálati készítménynek tulajdonított, halálos kimenetelű mellékhatások aránya.

A mellékhatások táblázatos összefoglalása

Az ipilimumabbal kombinációban (kemoterápiával vagy anélkül) alkalmazott nivolumabbal (n = 2294), kemoterápiával kombinált nivolumabbal (n = 1572), illetve kabozantinibbel kombinált nivolumabbal kezelt betegek (n = 320) összesített adatállományából származó mellékhatásokat a 3. táblázat mutatja be. A mellékhatások szervrendszerenként és gyakorisági kategóriáinként kerülnek bemutatásra. A gyakoriságok meghatározása: nagyon gyakori ($\geq 1/10$), gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$), nem gyakori ($\geq 1/1000 - < 1/100$), ritka ($\geq 1/10\,000 - < 1/1000$), nem ismert (a gyakoriság a rendelkezésre álló posztmarketing adatokból nem állapítható meg). Az egyes gyakorisági kategóriákon belül a mellékhatások csökkenő súlyosság szerint kerülnek megadásra.

3. táblázat: Más terápiás készítményekkel kombinációban alkalmazott nivolumabbal összefüggő mellékhatások

	Kombináció ipilimumabbal (kemoterápiával vagy anélkül)	Kombináció kemoterápiával	Kombináció kabozantinibbel
Fertőző betegségek és parazitafertőzések			
Nagyon gyakori	felső légúti fertőzés		felső légúti fertőzés
Gyakori	pneumonia, bronchitis, conjunctivitis	felső légúti fertőzés, pneumonia ^a	pneumonia
Ritka	asepticus meningitis		
Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek			
Nagyon gyakori	anaemia ^{b,i} , thrombocytopenia ^b , leukopenia ^b , lymphopenia ^b , neutropenia ^b	neutropenia ^b , anaemia ^{b,i} , leukopenia ^b , lymphopenia ^b , thrombocytopenia ^b	anaemia ^b , thrombocytopenia ^b , leukopenia ^b , lymphopenia ^b , neutropenia ^b
Gyakori	eosinophilia	febrilis neutropenia ^a	eosinophilia
Nem gyakori	febrilis neutropenia	eosinophilia	
Nem ismert	haemophagocytás lymphohistiocytosis		
Immunrendszeri betegségek és tünetek			
Gyakori	infúzióval összefüggő reakció (beleértve a citokinfelszabadulási szindrómát), túlérzékenység	túlérzékenység, infúzióval összefüggő reakció (beleértve a citokinfelszabadulási szindrómát)	túlérzékenység (beleértve az anaphylaxiás reakciót is)
Nem gyakori			infúzióval összefüggő túlérzékenységi reakció
Ritka	sarcoidosis		
Nem ismert	transzplantált szerv rejectiója ^f		
Endokrin betegségek és tünetek			
Nagyon gyakori	hypothyreosis		hypothyreosis, hyperthyreosis
Gyakori	hyperthyreosis, thyroiditis, mellékvesekéreg-elégtelenség, hypophysitis, hypopituitarismus, diabetes mellitus	hypothyreosis, hyperthyreosis, diabetes mellitus	mellékvesekéreg- elégtelenség
Nem gyakori	diabeteses ketoacidosis	mellékvesekéreg- elégtelenség, thyroiditis, hypopituitarismus, hypophysitis	hypophysitis, thyroiditis
Ritka	hypoparathyroidismus		

	Kombináció ipilimumabbal (kemoterápiával vagy anélkül)	Kombináció kemoterápiával	Kombináció kabozantinibbel
Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek			
Nagyon gyakori	csökkent étvágy, hyperglykaemia ^b , hypoglykaemia ^b	csökkent étvágy, hypoalbuminaemia, hyperglykaemia ^b , hypoglykaemia ^b	csökkent étvágy, hypoglykaemia ^b , hyperglykaemia ^b , testtömegcsökkenés
Gyakori	dehydratio, hypoalbuminaemia, hypophosphataemia, testtömegcsökkenés	hypophosphataemia	dehydratio
Nem gyakori	metabolikus acidózis		
Ritka		tumorlysis-szindróma	
Nem ismert	tumorlysis-szindróma ^g		
Idegrendszeri betegségek és tünetek			
Nagyon gyakori	fejfájás, szédülés	perifériás neuropathia	dysgeusia, szédülés, fejfájás
Gyakori	perifériás neuropathia	paraesthesia, szédülés, fejfájás	perifériás neuropathia
Nem gyakori	polyneuropathia, nervus peroneus paresis, autoimmun neuropathia (beleértve a nervus facialis és a nervus abducens paresist is), encephalitis, myasthenia gravis		autoimmun encephalitis, Guillain–Barré-szindróma, myastheniás szindróma
Ritka	Guillain–Barré-szindróma, neuritis, myelitis (beleértve a transzverzális myelitist is), neuritis optica	Guillain– Barré-szindróma, encephalitis	
Nem ismert		myelitis (beleértve a transzverzális myelitist is), neuritis optica	
A fül és az egyensúly-érzékelő szerv betegségei és tünetei			
Gyakori			tinnitus
Szembetegségek és szemészeti tünetek			
Gyakori	homályos látás, száraz szem	száraz szem, homályos látás	száraz szem, homályos látás
Nem gyakori	uveitis, episcleritis	uveitis	uveitis
Ritka	Vogt–Koyanagi– Harada-szindróma		
Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek			
Gyakori	tachycardia, pitvarfibrilláció	tachycardia, pitvarfibrilláció	pitvarfibrilláció, tachycardia
Nem gyakori	myocarditis ^a , arrhythmia (beleértve a ventricularis arrhythmiát is) ^a , bradycardia	myocarditis	myocarditis
Nem ismert	pericardium-betegség ^h		
Érbetegségek és tünetek			
Nagyon gyakori			hypertonia
Gyakori	hypertonia	thrombosis ^{a,j} , hypertonia, vasculitis	thrombosis ^j

	Kombináció ipilimumabbal (kemoterápiával vagy anélkül)	Kombináció kemoterápiával	Kombináció kabozantinibbel
Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek			
Nagyon gyakori	köhögés, dyspnoe	köhögés	dysphonia, dyspnoe, köhögés
Gyakori	pneumonitis ^a , tüdőembólia ^a , pleurális folyadékgyülem	pneumonitis ^a , dyspnoe	pneumonitis, tüdőembólia, pleurális folyadékgyülem, epistaxis
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek			
Nagyon gyakori	hasmenés, hányás, hányinger, hasi fájdalom, székrekedés	hasmenés ^a , stomatitis, hányás, hányinger, hasi fájdalom, székrekedés	hasmenés, hányás, hányinger, székrekedés, stomatitis, hasi fájdalom, dyspepsia
Gyakori	colitis ^a , pancreatitis, stomatitis, gastritis, szájszárazság	colitis, szájszárazság	colitis, gastritis, szájüregi fájdalom, szájszárazság, aranyér
Nem gyakori	duodenitis	pancreatitis	hasnyálmirigy-gyulladás, vékonybél-perforáció ^a , glossodynia
Ritka	bélperforáció ^a , exokrin hasnyálmirigy-elégtelenség, coeliakia		
Nem ismert		exokrin hasnyálmirigy-elégtelenség, coeliakia	exokrin hasnyálmirigy-elégtelenség, coeliakia
Máj- és epebetegségek, illetve tünetek			
Gyakori	hepatitis		hepatitis
Nem gyakori		hepatitis	
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei			
Nagyon gyakori	bőrkiütés ^c , pruritus	bőrkiütés ^c , pruritus	palmo–plantaris erythrodysaesthesia szindróma, bőrkiütés ^c , pruritus
Gyakori	alopecia, vitiligo, urticaria, száraz bőr, erythema,	palmo–plantaris erythrodysaesthesia szindróma, a bőr hiperpigmentációja, alopecia, száraz bőr, erythema	alopecia, száraz bőr, erythema, a hajszín megváltozása
Nem gyakori	Stevens–Johnson-szindróma, erythema multiforme, psoriasis, egyéb lichen-betegség		psoriasis, urticaria
Ritka	toxicus epidermalis necrolysis ^{a,d} , lichen sclerosus		
Nem ismert			lichen sclerosus, egyéb lichen-betegség

	Kombináció ipilimumabbal (kemoterápiával vagy anélkül)	Kombináció kemoterápiával	Kombináció kabozantinibbel
A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei			
Nagyon gyakori	csont- és izomrendszeri fájdalom ^e , arthralgia	csont- és izomrendszeri fájdalom ^e	csont- és izomrendszeri fájdalom ^e , arthralgia, izomgörcs
Gyakori	izomgörcsök, izomgyengeség, arthritis	arthralgia, izomgyengeség	arthritis
Nem gyakori	polymyalgia rheumatica, myopathia, myositis (beleértve a polymyositist is) ^a		myopathia, osteonecrosis az állkapocsban, fistula
Ritka	spondyloarthropathia, Sjögren-szindróma, rhabdomyolysis ^a		
Vese- és húgyúti betegségek és tünetek			
Nagyon gyakori			proteinuria
Gyakori	veseelégtelenség (beleértve az akut vesekárosodást is) ^a	veseelégtelenség ^a	veseelégtelenség, akut vesekárosodás
Nem gyakori	tubulointerstitialis nephritis, nephritis	nem fertőzőes eredetű cystitis, nephritis	nephritis
Ritka	nem fertőzőes eredetű cystitis		nem fertőzőes eredetű cystitis ^g
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók			
Nagyon gyakori	fáradtság, láz, oedema (beleértve a perifériás oedemát is)	fáradtság, láz, oedema (beleértve a perifériás oedemát is)	fáradtság, láz, oedema
Gyakori	mellkasi fájdalom, fájdalom, hidegrázás	rosszullét	fájdalom, mellkasi fájdalom
Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei			
Nagyon gyakori	emelkedett alkalikusfoszfátáz-szint ^b , emelkedett GOT-szint ^b , emelkedett GPT-szint ^b , emelkedett összbilirubinszint ^b , emelkedett kreatininszint ^b , emelkedett amilázszint ^b , emelkedett lipázszint ^b , hyponatraemia ^b , hyperkalaemia ^b , hypokalaemia ^b , hypercalcaemia ^b , hypocalcaemia ^b	hypocalcaemia ^b , emelkedett glutamát-oxálacetát transzamináz (GOT) ^b , emelkedett GPT ^b , hyponatraemia ^b , emelkedett amilázszint ^b , hypomagnesaemia ^b , emelkedett alkalikusfoszfátáz-szint ^b , hypokalaemia ^b , emelkedett kreatininszint ^b , emelkedett lipázszint ^b , hyperkalaemia ^b , emelkedett összbilirubinszint ^b ,	emelkedett alkalikusfoszfátáz-szint ^b , emelkedett GPT-szint ^b , emelkedett GOT-szint ^b , emelkedett összbilirubinszint ^b , emelkedett kreatininszint ^b , emelkedett amilázszint ^b , emelkedett lipázszint ^b , hypokalaemia ^b , hypomagnesaemia ^b , hyponatraemia ^b , hypocalcaemia ^b , hypercalcaemia ^b , hypophosphataemia ^b , hyperkalaemia ^b , hypermagnesaemia ^b , hypernatraemia ^b
Gyakori	hypernatraemia ^b , hypermagnesaemia ^b , pajzsmirigy-stimuláló hormon emelkedett szintje, emelkedett gamma-glutamil-transzferáz	hypernatraemia ^b , hypercalcaemia ^b , hypermagnesaemia ^b	emelkedett koleszterinszint a vérben, hypertriglyceridaemia

A 3. táblázatban bemutatott mellékhatások gyakorisága nem feltétlenül tulajdonítható egyedül a nivolumabnak vagy más terápiás készítménnyel kombinációban való alkalmazásának, hanem ehhez hozzájárulhat maga az alapbetegség és az egyidejűleg alkalmazott egyéb gyógyszerek.

^a A befejezett vagy folyamatban lévő klinikai vizsgálatokban halálos eseteket jelentettek.

- ^b A laboratóriumi fogalmak esetén a gyakoriságok azoknak a betegeknek az arányát tükrözik, akiknél a vizsgálat megkezdéséhez képest a laboratóriumi értékek romlását észlelték. Lásd az „Egyes kiválasztott mellékhatások leírása, laboratóriumi eltérések” részt alább.
- ^c A bőrkiütés egy olyan összefoglaló kifejezés, amelybe beletartozik a maculopapulosus bőrkiütés, az erythematosus bőrkiütés, a pruriticus bőrkiütés, a follicularis bőrkiütés, a maculosus bőrkiütés, a morbilliform bőrkiütés, a papulosus bőrkiütés, a pustulosus bőrkiütés, a papulosquamosus bőrkiütés, a vesicularis bőrkiütés, a generalizált bőrkiütés, az exfoliatív bőrkiütés, a dermatitis, a dermatitis acneiformis, az allergiás dermatitis, az atopiás dermatitis, a dermatitis bullosa, az exfoliatív dermatitis, a dermatitis psoriasiformis, a gyógyszer okozta bőrkiütés, a nodularis bőrkiütés és a pemphigoid.
- ^d Az összesített adatállományon kívüli vizsgálatok során is jelentett mellékhatás. A gyakoriság a vizsgálati programban résztvevő összes beteg expozícióján alapul.
- ^e A musculoskeletális fájdalom egy több összetevőből álló kifejezés, amelybe beletartozik a hátfájás, a csontfájdalom, a musculoskeletális mellkasi fájdalom, a musculoskeletális diszkomfort, a myalgia, a myalgia intercostalis, a nyakfájás, a végtagfájdalom és a gerincfájdalom.
- ^f A forgalomba hozatalt követő esemény (lásd még 4.4 pont).
- ^g A klinikai vizsgálatokban és a forgalomba hozatalt követően jelentették.
- ^h A pericardium-betegség egy összefoglaló kifejezés, ami magában foglalja a pericarditist, a pericardialis effúziót, a szívtamponádot és a Dressler-szindrómát is.
- ⁱ Az anaemia egy összefoglaló kifejezés, amely tartalmazza többek között a haemolyticus anaemiát, az autoimmun anaemiát, az alacsony hemoglobinszintet, a vashiányos anaemiát és az alacsony vörösvértestszámot is.
- ^j A thrombosis egy összefoglaló kifejezés, amelybe beletartozik a vena portalis thrombosisa, a vena pulmonalis thrombosisa, a tüdő thrombosisa, az aorta thrombosisa, az artériás thrombosis, a mélyvénás thrombosis, a kismedencei vénás thrombosis, a vena cava thrombosisa, a vénás thrombosis, a végtagok vénás thrombosisa.

Egyes kiválasztott mellékhatások leírása

A nivolumab vagy kombinációban alkalmazott nivolumab immunrendszeri eredetű mellékhatásokkal függ össze. Megfelelő gyógyszeres kezelés mellett az immunrendszeri eredetű mellékhatások a legtöbb esetben rendeződtek. Azoknál a betegeknél, akik egyéb készítményekkel kombinált nivolumabot kaptak, általában nagyobb arányban kellett véglegesen abbahagyni a kezelést, mint a nivolumab monoterápiában részesülő betegeknél. A 4. táblázat azoknak a betegeknek a százalékos arányát mutatja adagolási rezsimek szerint, akiknél az immunrendszeri eredetű mellékhatások miatt a kezelést végleg abba kellett hagyni. Ezenkívül valamilyen eseményt tapasztaló betegeknél a 4. táblázat adagolási rezsimek szerinti bontásban mutatja be azoknak a betegeknek a százalékos arányát, akiknek magas dózisu (naponta legalább 40 mg prednizonnal egyenértékű) kortikoszteroid-kezelésre volt szükségük. Az ezeknek a mellékhatásoknak a kezelésére vonatkozó ajánlások a 4.4 pontban kerültek leírásra.

4. táblázat: Immunrendszeri eredetű mellékhatások, amelyek a kezelés végleges leállításához vezetnek, vagy nagy dózisu kortikoszteroidokat igényelnek az adagolási rezsimek szerint (nivolumab-monoterápiában, ipilimumabbal kombinált nivolumab [kemoterápiával vagy anélkül], kemoterápiával kombinált nivolumab vagy kabozantinibbal kombinált nivolumab)

	Nivolumab-monoterápia %	Ipilimumabbal kombinált nivolumab (kemoterápiával vagy anélkül) %	Kemoterápiával kombinált nivolumab %	Kabozantinibbal kombinált nivolumab %
A kezelés végleges leállításához vezető immunrendszeri eredetű mellékhatások				
Pneumonitis	1,4	2,4	1,8	2,5
Colitis	1,2	6	1,8	2,5
Hepatitis	1,1	5	0,8	4,1
Nephritis és veseműködési zavar	0,3	1,2	3,3	0,6
Endokrin betegségek	0,5	2,3	0,6	1,3
Bőr	0,8	1,0	1,0	2,2
Túlérzékenységi/infúziós reakció	0,1	0,3	1,8	0

	Nivolumab-monoterápia %	Ipilimumabbal kombinált nivolumab (kemoterápiával vagy anélkül) %	Kemoterápiával kombinált nivolumab %	Kabozantinibbel kombinált nivolumab %
Nagy dózísú kortikoszteroid-kezelést igénylő immunrendszeri eredetű mellékhatások^{a,b}				
Pneumonitis	65	59	58	56
Colitis	14	31	8	8
Hepatitis	21	36	8	23
Nephritis és veseműködési zavar	22	27	7	9
Endokrin betegségek	5	19	5	4,2
Bőr	3,3	8	6	8
Túlérzékenységi/infúziós reakció	18	16	22	0

^a legalább napi 40 mg prednizonnal egyenértékű

^b a gyakoriság azoknak a betegeknek a számán alapul, akiknél immunrendszeri mellékhatás jelentkezett

Immunrendszeri eredetű pneumonitis

A nivolumab-monoterápiával kezelt betegeknél a pneumonitis előfordulási gyakorisága, beleértve az interstitialis tüdőbetegséget és a tüdőinfiltrációt is, 3,3% (155/4646) volt. Az esetek többsége 1. és 2. fokozatú volt, amit a betegek sorrendben 0,9%-ánál (42/4646) és 1,7%-ánál (77/4646) jelentettek. 3. és 4. fokozatú eseteket a betegek sorrendben 0,7%-ánál (33/4646) és < 0,1%-ánál (1/4646) jelentettek. Hat betegnél (0,1%) következett be halálos kimenetel. A mellékhatás megjelenéséig eltelt medián időtartam 15,1 hét volt (tartomány: 0,7–85,1). A mellékhatás 107 betegnél (69,0%) múlt el, a megszűnésig eltelt medián időtartam 6,7 hét volt (tartomány: 0,1⁺–109,1⁺); a ⁺ cenzorált megfigyelést jelez.

A nivolumabbal kombinációban (kemoterápiával vagy anélkül) alkalmazott ipilimumabbal kezelt betegeknél a tüdőgyulladás, beleértve az interstitialis tüdőbetegséget is, előfordulási gyakorisága 6,5% (150/2294) volt. Kettes fokozatú esetekről a betegek 3,2%-ánál (74/2294), hármas fokozatúakról 1,1%-uknál (26/2294), négyes fokozatú esetekről pedig 0,3%-uknál (8/2294) számoltak be. Négy betegnél (0,2%) következett be halálos kimenetel. A mellékhatás megjelenéséig eltelt medián időtartam 2,7 hónap volt (tartomány: 0,1–56,8). A mellékhatás 124 betegnél (82,7%) múlt el, a megszűnésig eltelt medián időtartam 6,1 hét volt (tartomány: 0,1⁺–149,3⁺).

A kemoterápiával kombinált nivolumabbal kezelt betegeknél a pneumonitis (beleértve az interstitialis tüdőbetegséget is) előfordulási gyakorisága 4,3% (67/1572) volt. A betegek 2,1%-ánál (33/1572) számoltak be 2. fokozatú, 0,9%-ánál (14/1572) 3. fokozatú, illetve 0,2%-ánál (3/1572) 4. fokozatú esetekről. Két betegnél (0,1%) következett be halálos kimenetel. A mellékhatás megjelenéséig eltelt medián időtartam 25 hét volt (tartomány: 1,6–96,9). A mellékhatás 48 betegnél (71,6%) múlt el, a megszűnésig eltelt medián időtartam 10,4 hét volt (tartomány: 0,3⁺–121,3⁺).

A kabozantinibbel kombinált nivolumabbal kezelt betegeknél a pneumonitis, beleértve az interstitialis tüdőbetegséget is, előfordulási gyakorisága 5,6% (18/320) volt. 2. fokozatú és 3. fokozatú eseteket sorrendben a betegek 1,9%-ánál (6/320) és 1,6%-ánál (5/320) jelentettek. A mellékhatás megjelenéséig eltelt medián időtartam 26,9 hét volt (tartomány: 12,3–74,3 hét). A mellékhatás 14 betegnél (77,8%) múlt el, a megszűnésig eltelt medián időtartam 7,5 hét volt (tartomány: 2,1–60,7⁺ hét).

Immunrendszeri eredetű colitis

A nivolumab-monoterápiával kezelt betegeknél a hasmenés, a colitis vagy a gyakori székletürítés előfordulási gyakorisága 15,4% (716/4646) volt. Az esetek többsége 1. és 2. fokozatú volt, amit a betegek sorrendben 9,9%-ánál (462/4646) és 4,0%-ánál (186/4646) jelentettek. 3. és 4. fokozatú eseteket a betegek sorrendben 1,4%-ánál (67/4646) és < 0,1%-ánál (1/4646) jelentettek. A mellékhatás megjelenéséig eltelt medián időtartam 8,3 hét volt (tartomány: 0,1–115,6). A mellékhatás 639 betegnél (90,3%) múlt el, a megszűnésig eltelt medián időtartam 2,9 hét volt (tartomány: 0,1–124,4⁺).

Az ipilimumabbal kombinációban (kemoterápiával vagy anélkül) alkalmazott nivolumabbal kezelt betegeknek a hasmenés vagy colitis előfordulási gyakorisága 27,3% (626/2294) volt. Kettes fokozatú eseteket a betegek 8,5%-ánál (194/2294), 3. fokozatú eseteket a betegek 6,5%-ánál (150/2294), 4. fokozatú eseteket pedig a betegek 0,2%-ánál (4/2294) jelentettek. Egy betegnél (< 0,1%) következett be halálos kimenetel. A mellékhatás megjelenéséig eltelt medián időtartam 1,4 hónap volt (tartomány: 0,0–48,9). A mellékhatás 567 betegnél (91%) múlt el, a megszűnésig eltelt medián időtartam 2,7 hét volt (tartomány: 0,1–159,4⁺). A 3 mg/ttkg ipilimumabbal kombinációban alkalmazott 1 mg/ttkg nivolumabbal kezelt betegek esetében a hasmenés vagy colitis előfordulási gyakorisága 46,7% volt, beleértve a 2. fokozatú (13,6%), a 3. fokozatú (15,8%) és a 4. fokozatú (0,4%) eseteket is.

Kemoterápiával kombinált nivolumabbal kezelt betegeknek a hasmenés vagy colitis előfordulási gyakorisága 24,0% (377/1572) volt. A betegek 7,3%-ánál (115/1572) számoltak be 2. fokozatú, 3,2%-ánál (51/1572) 3. fokozatú, illetve 0,4%-ánál (6/1572) 4. fokozatú esetekről. Egy betegnél (< 0,1%) következett be halálos kimenetelű mellékhatás. A mellékhatás megjelenéséig eltelt medián időtartam 4,4 hét volt (tartomány: 0,1–93,6). A mellékhatás 329 betegnél (87,7%) múlt el, a megszűnésig eltelt medián időtartam 1,6 hét volt (tartomány: 0,1–212,3⁺).

A kabozantinibbel kombinált nivolumabbal kezelt betegeknek a hasmenés, a colitis, a gyakori székletürítés vagy az enteritis előfordulási gyakorisága 59,1% (189/320) volt. 2. és 3. fokozatú eseteket sorrendben a betegek 25,6%-ánál (82/320) és 6,3%-ánál (20/320) jelentettek. 4. fokozatú eseteket a betegek 0,6%-ánál (2/320) jelentettek. A mellékhatás megjelenéséig eltelt medián időtartam 12,9 hét volt (tartomány: 0,3–110,9 hét). A mellékhatás 143 betegnél (76,1%) múlt el, a megszűnésig eltelt medián időtartam 12,9 hét volt (tartomány: 0,1–139,7⁺ hét).

Immunrendszeri eredetű hepatitis

A nivolumab-monoterápiával kezelt betegeknek a kóros májfunkciós vizsgálati eredmények előfordulási gyakorisága 8,0% (371/4646) volt. Az esetek többsége 1. és 2. fokozatú volt, amit a betegek sorrendben 4,3%-ánál (200/4646) és 1,8%-ánál (82/4646) jelentettek. 3. és 4. fokozatú eseteket a betegek sorrendben 1,6%-ánál (74/4646) és 0,3%-ánál (15/4646) jelentettek. A mellékhatás megjelenéséig eltelt medián időtartam 10,6 hét volt (tartomány: 0,1–132,0). A mellékhatás 298 betegnél (81,4%) múlt el, a megszűnésig eltelt medián időtartam 6,1 hét volt (tartomány: 0,1–126,4⁺).

Az ipilimumabbal kombinációban (kemoterápiával vagy anélkül) alkalmazott nivolumabbal kezelt betegeknek a kóros májfunkciós vizsgálati eredmények előfordulási gyakorisága 19,3% (442/2294) volt. Kettes fokozatú eseteket a betegek 4,5%-ánál (104/2294), 3. fokozatú eseteket a betegek 7,5%-ánál (171/2294), 4. fokozatú eseteket pedig a betegek 1,1%-ánál (25/2294) jelentettek. A mellékhatás megjelenéséig eltelt medián időtartam 2 hónap volt (tartomány: 0,0–36,6). A mellékhatás 388 betegnél (88,2%) múlt el, a megszűnésig eltelt medián időtartam 5,4 hét volt (tartomány: 0,1–175,9⁺). A 3 mg/ttkg ipilimumabbal kombinációban alkalmazott 1 mg/ttkg nivolumabbal kezelt betegek esetében a kóros májfunkciós vizsgálati eredmények előfordulási gyakorisága 30,1% volt, beleértve a 2. fokozatú (6,9%), a 3. fokozatú (15,8%) és a 4. fokozatú (1,8%) eseteket is.

A nivolumabbal kombinált kemoterápiával kezelt betegeknek a kóros májfunkciós vizsgálati eredmények előfordulási gyakorisága 18,6% (293/1572) volt. Kettes fokozatú eseteket a betegek 5,6%-ánál (88/1572), 3. fokozatú eseteket a betegek 2,9%-ánál (45/1572), 4. fokozatú eseteket pedig a betegek < 0,1%-ánál (1/1572) jelentettek. A mellékhatás megjelenéséig eltelt medián időtartam 7,7 hét volt (tartomány: 0,1–99,0). A mellékhatás 231 betegnél (79,9%) múlt el, a megszűnésig eltelt medián időtartam 7,4 hét volt (tartomány: 0,4–240,0⁺).

A kabozantinibbel kombinált nivolumabbal kezelt betegeknek a kóros májfunkciós vizsgálati eredmények előfordulási gyakorisága 41,6% (133/320) volt. 2., 3. és 4. fokozatú esetekről sorrendben a betegek 14,7%-ánál (47/320), 10,3%-ánál (33/320) és 0,6%-ánál (2/320) számoltak be. A mellékhatás megjelenéséig eltelt medián időtartam 8,3 hét volt (tartomány: 0,1–107,9 hét). A mellékhatás 101 betegnél (75,9%) múlt el, a megszűnésig eltelt medián időtartam 9,6 hét volt (tartomány: 0,1–89,3⁺ hét).

Immunrendszeri eredetű nephritis és veseműködési zavar

A nivolumab-monoterápiával kezelt betegeknel a nephritis vagy a veseműködési zavar előfordulási gyakorisága 2,6% (121/4646) volt. Az esetek többsége 1. és 2. fokozatú volt, amit a betegek sorrendben 1,5%-ánál (69/4646) és 0,7%-ánál (32/4646) jelentettek. 3. és 4. fokozatú eseteket a betegek sorrendben 0,4%-ánál (18/4646) és < 0,1%-ánál (2/4646) jelentettek. A mellékhatás megjelenéséig eltelt medián időtartam 12,1 hét volt (tartomány: 0,1–79,1). A mellékhatás 80 betegnél (69,0%) múlt el, a megszűnésig eltelt medián időtartam 8,0 hét volt (tartomány: 0,3–79,1⁺).

Az ipilimumabbal kombinációban (kemoterápiával vagy anélkül) alkalmazott nivolumabbal kezelt betegeknel a nephritis vagy veseműködési zavar előfordulási gyakorisága 5,9% (135/2294) volt. Kettes fokozatú eseteket a betegek 2,2%-ánál (50/2294), 3. fokozatú eseteket a betegek 0,9%-ánál (20/2294), 4. fokozatú eseteket pedig a betegek 0,5%-ánál (11/2294) jelentettek. Két betegnél (< 0,1%) következett be halálos kimenetel. A mellékhatás megjelenéséig eltelt medián időtartam 2,6 hónap volt (tartomány: 0,0–34,8). A mellékhatás 104 betegnél (75,8%) múlt el, a megszűnésig eltelt medián időtartam 6,1 hét volt (tartomány: 0,1–172,1⁺).

A kemoterápiával kombinált nivolumabbal kezelt betegeknel a nephritis vagy veseműködési zavar előfordulási gyakorisága 10,8% (170/1572) volt. A betegek 4,1%-ánál (64/1572) számoltak be 2. fokozatú, 1,5%-ánál (24/1572) 3. fokozatú, illetve 0,1%-ánál (2/1572) 4. fokozatú esetekről. Két betegnél (0,1%) következett be halálos kimenetel. A mellékhatás megjelenéséig eltelt medián időtartam 6,9 hét volt (tartomány: 0,1–60,7). A mellékhatás 111 betegnél (65,3%) múlt el, a megszűnésig eltelt medián időtartam 11,6 hét volt (tartomány: 0,1–226,0⁺).

A kabozantinibbel kombinált nivolumabbal kezelt betegeknel a nephritis, az immunmediált nephritis, a veseelégtelenség, az akut vesekárosodás, az emelkedett kreatininszint vagy az emelkedett karbamidszint előfordulási gyakorisága 10,0% (32/320) volt. 2. és 3. fokozatú eseteket sorrendben a betegek 3,4%-ánál (11/320) és 1,3%-ánál (4/320) jelentettek. A mellékhatás megjelenéséig eltelt medián időtartam 14,2 hét volt (tartomány: 2,1–87,1 hét). A mellékhatás 18 betegnél (58,1%) múlt el, a megszűnésig eltelt medián időtartam 10,1 hét volt (tartomány: 0,6–90,9⁺ hét).

Immunrendszeri eredetű endokrin betegségek

A nivolumab-monoterápiával kezelt betegeknel a pajzsmirigybetegségek előfordulási gyakorisága, beleértve a hypothyreosist vagy a hyperthyreosist is, 13,0% (603/4646) volt. Az esetek többsége 1. és 2. fokozatú volt, amit a betegek sorrendben 6,6%-ánál (305/4646) és 6,2%-ánál (290/4646) jelentettek. 3. fokozatú pajzsmirigybetegségeket a betegek 0,2%-ánál (8/4646) jelentettek. Hypophysitist (három 1. fokozatú, hét 2. fokozatú, kilenc 3. fokozatú és egy 4. fokozatú), hypopituitarismust (hat 2. fokozatú és egy 3. fokozatú), mellékvesekéreg-elégtelenséget (beleértve a secunder adrenocorticalis elégtelenséget, az akut adrenocorticalis elégtelenséget és a vér csökkent kortikotropinszintjét) (két 1. fokozatú, huszonhárom 2. fokozatú és tizenegy 3. fokozatú), diabetes mellitust (beleértve az 1-es típusú diabetes mellitust és a diabeteses ketoacidosist is) (egy 1. fokozatú, három 2. fokozatú, nyolc 3. fokozatú és két 4. fokozatú) jelentettek. Ezeknek az endokrin betegségeknek a megjelenéséig eltelt medián időtartam 11,1 hét volt (tartomány: 0,1–126,7). A mellékhatás 323 betegnél (48,7%) múlt el. A megszűnésig eltelt medián időtartam 48,6 hét (tartomány: 0,4–204,4⁺) volt.

Ipilimumabbal kombinációban (kemoterápiával vagy anélkül) alkalmazott nivolumabbal kezelt betegeknel a pajzsmirigybetegségek előfordulási gyakorisága 22,9% (526/2294) volt. Kettes és 3. fokozatú pajzsmirigybetegségekről a betegek 12,2%-ánál (281/2294), illetve 1,0%-ánál (24/2294) számoltak be. Kettes és 3. fokozatú hypophysitis (beleértve a lymphocytás hypophysitist is) a betegek 2,0%-ánál (45/2294), illetve 1,6%-ánál (37/2294) fordult elő. Kettes és 3. fokozatú hypopituitarismus a betegek 0,7%-ánál (16/2294), illetve 0,5%-ánál (11/2294) fordult elő. Kettes, 3. és 4. fokozatú mellékvesekéreg-elégtelenségről (beleértve a másodlagos mellékvesekéreg-elégtelenséget, az akut adrenocorticalis elégtelenséget, a vér csökkent kortikotropinszintjét és az immunmediált mellékvesekéreg-elégtelenséget is) sorrendben a betegek 2,7%-nál (62/2294), 1,7%-nál (39/2294) és 0,2%-ánál (4/2294) számoltak be. Egyes fokozatú, 2. fokozatú, 3. fokozatú és 4. fokozatú diabetes mellitus (beleértve az 1-es típusú diabetes mellitust és a diabeteses ketoacidosist is) a betegek sorrendben < 0,1%-ánál (1/2294), 0,3%-ánál (8/2294), 0,2%-ánál (5/2294) és 0,3%-ánál (6/2294)

fordult elő. Ezeknek az endokrin betegségeknek a megjelenéséig eltelt medián időtartam 2,1 hónap volt (tartomány: 0,0–28,1). A mellékhatás 254 betegnél (39,1%) múlt el. A megszűnésig eltelt időtartam 0,3 hét és 257,1⁺ hét között volt.

Kemoterápiával kombinált nivolumabbal kezelt betegeknek a pajzsmirigybetegségek előfordulási gyakorisága 12,7% volt (199/1572). Kettes fokozatú pajzsmirigyzavarról a betegek 6,2%-ánál (97/1572) számoltak be. A betegek 0,1%-ánál (2/1572) fordult elő 3. fokozatú hypophysitis. A betegek 0,2%-ánál (3/1572) fordult elő 2. fokozatú és 0,3%-ánál (4/1572) 3. fokozatú hypopituitarismus. A betegek 0,6%-ánál (9/1572) fordult elő 2. fokozatú, 0,2%-ánál (3/1572) 3. fokozatú és < 0,1%-ánál (1/1572) 4. fokozatú mellékvesekéreg-elégtelenség. Diabetes mellitus (beleértve az 1-es típusú diabetes mellitust, a fulmináns 1-es típusú diabetes mellitust és a diabeteses ketoacidózist is) (három 2. fokozatú, kettő 3. fokozatú és egy 4. fokozatú) előfordulásáról számoltak be. Ezen endocrinopathiák kialakulásáig eltelt medián időtartam 14,7 hét volt (tartomány: 1,1–124,3). A mellékhatás 81 betegnél (37,2%) múlt el. A megszűnésig eltelt idő 0,4 és 233,6⁺ hét között volt.

A kabozantinibbel kombinált nivolumabbal kezelt betegeknek a pajzsmirigybetegségek előfordulási gyakorisága 43,1% (138/320) volt. 2. és 3. fokozatú pajzsmirigybetegségekről sorrendben a betegek 23,1%-ánál (74/320) és 0,9%-ánál (3/320) számoltak be. Hypophysitis a betegek 0,6%-ánál (2/320) fordult elő, és mindegyik 2. fokozatú volt. Mellékvesekéreg-elégtelenség (beleértve a secunder adrenocorticalis elégtelenséget is) a betegek 4,7%-ánál (15/320) fordult elő. 2. és 3. fokozatú mellékvesekéreg-elégtelenséget sorrendben a betegek 2,2%-ánál (7/320) és 1,9%-ánál (6/320) jelentettek. Ezeknek az endokrin betegségeknek a megjelenéséig eltelt medián időtartama 12,3 hét volt (tartomány: 2,0–89,7 hét). A mellékhatás 50 betegnél (35,2%) múlt el. A megszűnésig eltelt időtartam 0,9–132,0⁺ hét tartományba esett.

Immunrendszeri eredetű cutan mellékhatások

A nivolumab-monoterápiával kezelt betegeknek a bőrkiütés előfordulási gyakorisága 30,0% (1396/4646) volt. Az esetek többsége 1. fokozatú volt, amit a betegek 22,8%-ánál (1060/4646) jelentettek. 2. fokozatú és 3. fokozatú eseteket a betegek sorrendben 5,9%-ánál (274/4646) és 1,3%-ánál (62/4646) jelentettek. A mellékhatás megjelenéséig eltelt medián időtartam 6,7 hét volt (tartomány: 0,1–121,1). A mellékhatás 896 betegnél (64,6%) múlt el, a megszűnésig eltelt medián időtartam 20,1 hét volt (0,1–192,7⁺).

Az ipilimumabbal kombinációban (kemoterápiával vagy anélkül) alkalmazott nivolumabbal kezelt betegeknek a bőrkiütések előfordulási gyakorisága 45,2% (1038/2294) volt. A betegek 13,6%-ánál (312/2294) számoltak be 2. fokozatú, 4,4%-ánál (102/2294) 3. fokozatú, illetve < 0,1%-ánál (2/2294) 4. fokozatú esetekről. A tünetek megjelenéséig eltelt medián időtartam 0,8 hónap volt (tartomány: 0,0–33,8). A mellékhatás 724 betegnél (70%) múlt el, a megszűnésig eltelt medián időtartam 11,3 hét volt (tartomány: 0,1–268,7⁺). A 3 mg/ttkg ipilimumabbal kombinációban alkalmazott 1 mg/ttkg nivolumabbal kezelt betegek esetében a bőrkiütés előfordulási gyakorisága 65,2% volt, beleértve a 2. fokozatú (20,3%) és a 3. fokozatú (7,8%) eseteket is.

Kemoterápiával kombinált nivolumabbal kezelt betegeknek a bőrkiütés előfordulási gyakorisága 25,6% (402/1572) volt. 2. fokozatú és 3. fokozatú eseteket sorrendben a betegek 6,2%-ánál (97/1572) és 2,5%-ánál (39/1572) jelentettek. A mellékhatás megjelenéséig eltelt medián időtartam 7,0 hét volt (tartomány: 0,1–97,4). A mellékhatás 273 betegnél (68,1%) múlt el, a megszűnésig eltelt medián időtartam 12,3 hét volt (tartomány: 0,1–258,7⁺).

A kabozantinibbel kombinált nivolumabbal kezelt betegeknek a bőrkiütés előfordulási gyakorisága 62,8% (201/320) volt. Kettes és 3. fokozatú eseteket sorrendben a betegek 23,1%-ánál (74/320) és 10,6%-ánál (34/320) jelentettek. A mellékhatás megjelenéséig eltelt medián időtartam 6,14 hét volt (tartomány: 0,1–104,4 hét). A mellékhatás 137 betegnél (68,2%) múlt el, a megszűnésig eltelt medián időtartam 18,1 hét volt (tartomány: 0,1–130,6⁺ hét).

SJS és TEN ritka eseteit figyelték meg, melyek közül néhány halálos kimenetelű volt (lásd 4.2 és 4.4 pont).

Infúziós reakciók (intravénás gyógyszerforma)

A nivolumab-monoterápiával kezelt betegeknél a túlérzékenység/infúziós reakciók előfordulási gyakorisága 4,0% (188/4646) volt, beleértve kilenc 3. fokozatú és három 4. fokozatú esetet is.

Az ipilimumabbal kombinációban (kemoterápiával vagy anélkül) alkalmazott nivolumabbal kezelt betegeknél a túlérzékenység/infúziós reakciók előfordulási gyakorisága 4,8% (110/2294) volt. Egyes fokozatú eseteket a betegek 2,0%-ánál (47/2294), 2. fokozatú eseteket a betegek 2,5%-ánál (57/2294), 3. fokozatú eseteket a betegek 0,2%-ánál (5/2294), 4. fokozatú eseteket pedig a betegek < 0,1%-ánál (1/2294) jelentettek. Az 1 mg/ttkg ipilimumabbal kombinációban alkalmazott 3 mg/ttkg nivolumabbal kezelt, MPM-ben szenvedő betegek között a túlérzékenység/infúziós reakciók előfordulási gyakorisága 12% volt.

Kemoterápiával kombinált nivolumabbal kezelt betegeknél a túlérzékenység/infúziós reakciók előfordulási gyakorisága 8,5% (134/1572) volt. 2., 3. és 4. fokozatú esetekről sorrendben a betegek 4,8%-ánál (76/1572), 1,1%-ánál (18/1572) és 0,2%-ánál (2/1572) számoltak be.

A kabozantinibbal kombinált nivolumabbal kezelt betegeknél a túlérzékenység/infúziós reakciók összefüggő reakciók előfordulási gyakorisága 2,5% (8/320) volt. Mind a 8 eset 1. vagy 2. fokozatú volt. 2. fokozatú eseteket a betegek 0,3%-ánál (1/320) jelentettek.

Emelkedett májenzimek kabozantinibbal kombinált nivolumabbal kezelt, RCC-ben szenvedő betegeknél

Egy klinikai vizsgálatban a kabozantinibbal kombinált nivolumabot kapó, korábban nem kezelt, RCC-ben szenvedő betegeknél nagyobb gyakorisággal figyeltek meg 3. és 4. fokozatú emelkedett GPT- (10,1%) és GOT-szintet (8,2%), mint az előrehaladott RCC-ben szenvedő, nivolumab monoterápiában részesülő betegeknél. A ≥ 2 . fokozatú GPT- vagy GOT-szintemelkedést tapasztaló betegeknél (n = 85) a megjelenésig eltelt medián időtartam 10,1 hét volt (tartomány: 2,0–106,6 hét); 26%-uk átlagosan 1,4 hétig kortikoszteroidokat kapott (tartomány: 0,9–75,3 hét), és 91%-uknál 0-1. fokozatúra mérséklődött, és az addig eltelt medián időtartam 2,3 hét volt (tartomány: 0,4-108,1⁺ hét). Megfigyelték, hogy a 45 beteg közül, akiknél ≥ 2 -es fokozatú GPT- vagy GOT-szintemelkedést észleltek, és akiknél újraindították vagy a nivolumab- (n = 10) vagy a kabozantinib-kezelést (n = 10) monoterápiában vagy a kettő kombinációjával (n = 25), ≥ 2 . fokozatú GPT- vagy GOT-szintemelkedés újra megjelent 3 OPDIVO-val, 4 kabozantinibbal és 8 OPDIVO-val és kabozantinibbal kezelt betegnél.

Laboratóriumi eltérések

A nivolumab-monoterápiával kezelt betegeknél a kiindulási értékről 3. vagy 4. fokozatú laboratóriumi eltérésekre történő változást a betegek következő arányánál észlelték: 3,4%-nál anaemia (mind 3. fokozatú), 0,7%-nál thrombocytopenia, 0,7%-nál leukopenia, 8,7%-nál lymphopenia, 0,9%-nál neutropenia, 1,7%-nál emelkedett alkalikusfoszfátáz-, 2,6%-nál emelkedett GOT-, 2,3%-nál emelkedett GPT-, 0,8%-nál emelkedett összbilirubinszint, 0,7%-nál emelkedett kreatininszint, 2,0%-nál hyperglykaemia, 0,7%-nál hypoglykaemia, 3,8%-nál emelkedett amilázszint, 6,9%-nál emelkedett lipázszint, 4,7%-nál hyponatraemia, 1,6%-nál hyperkalaemia, 1,3%-nál hypokalaemia, 1,1%-nál hypercalcaemia, 0,6%-nál hypermagnesaemia, 0,4%-nál hypomagnesaemia, 0,6%-nál hypocalcaemia, 0,6%-nál hypoalbuminaemia és < 0,1%-nál hypernatraemia.

Az ipilimumabbal kombinációban (kemoterápiával vagy anélkül) alkalmazott nivolumabbal kezelt betegeknél a laboratóriumi értékek kiindulási értékről 3. vagy 4. fokozatúra történő rosszabbodását a betegek következő arányainál észlelték: anaemia: 4,8%-nál, thrombocytopenia: 1,4%-nál, leukopenia: 2,1%-nál, lymphopenia: 7,0%-nál, neutropenia: 3,2%-nál, emelkedett alkalikusfoszfátáz-szint: 2,8%-nál, emelkedett GOT-szint: 7,0%-nál, emelkedett GPT-szint: 8,1%-nál, emelkedett összbilirubinszint: 1,3%-nál, emelkedett kreatininszint: 1,7%-nál, hyperglykaemia: 5,8%-nál, hypoglykaemia: 0,7%-nál, emelkedett amilázszint: 8,2%-nál, emelkedett lipázszint: 16,3%-nál, hypocalcaemia: 0,7%-nál, hypernatraemia: 0,2%-nál, hypercalcaemia: 0,9%-nál, hyperkalaemia: 1,9%-nál, hypermagnesaemia: 0,5%-nál, hypomagnesaemia: 0,4%-nál, hypokalaemia: 3,2%-nál és hyponatraemia: 9,2%-nál.

A 3 mg/ttkg ipilimumabbal kombinációban alkalmazott 1 mg/ttkg nivolumabbal kezelt betegeknek a betegek nagyobb arányánál jelentkezett az emelkedett GPT-szint kiindulási értékről 3. vagy 4. fokozatúra való rosszabbodása (15,3%).

Kemoterápiával kombinált nivolumabbal kezelt betegeknek a kiinduláshoz képest 3. vagy 4. fokozatú laboratóriumi eltérésekre történő rosszabbodást a betegek következő arányánál észlelték: 15,8%-ban anaemia, 6,9%-ban thrombocytopenia, 12,2%-ban leukopenia, 14,6%-ban lymphopenia, 27,6%-ban neutropenia, 2,4%-ban emelkedett alkalikusfoszfataz-szint, 3,4%-ban emelkedett GOT-szint, 2,6%-ban emelkedett GPT-szint, 2,0%-ban emelkedett összbilirubinszint, 1,4%-ban emelkedett kreatininszint, 4,5%-ban emelkedett amilázszint, 5,2%-ban emelkedett lipázszint, 0,5% hypernatraemia, 8,8% hyponatraemia, 1,9% hyperkalaemia, 5,6% hypokalaemia, 0,8% hypercalcaemia, 1,9% hypocalcaemia, 1,5% hypermagnesaemia, 2,9% hypomagnesaemia, 3,5% hyperglykaemia és 0,7% hypoglykaemia.

A kabozantinibbel kombinált nivolumabbal kezelt betegeknek a kiindulási értékről 3. vagy 4. fokozatú laboratóriumi eltérésekre történő rosszabbodást a betegek következő arányánál észlelték: 3,5% anaemia (mindegyik 3. fokozatú), 0,3% thrombocytopenia, 0,3% leukopenia, 7,5% lymphopenia, 3,5% neutropenia, 3,2% emelkedett alkalikusfoszfataz-, 8,2% emelkedett GOT-, 10,1% emelkedett GPT-, 1,3% emelkedett összbilirubinszint, 1,3% emelkedett kreatininszint, 11,9% emelkedett amilázszint, 15,6% emelkedett lipázszint, 3,5% hyperglykaemia, 0,8% hypoglykaemia, 2,2% hypocalcaemia, 0,3% hypercalcaemia, 5,4% hyperkalaemia, 4,2% hypermagnesaemia, 1,9% hypomagnesaemia, 3,2% hypokalaemia, 12,3% hyponatraemia és 21,2% hypophosphataemia.

Immunogenitás

Szubkután gyógyszerforma

A 202 beteg közül, akiket nivolumab oldatos injekcióval kezeltek, és akiknél kiértékelhető volt a nivolumab elleni antitestek jelenléte, körülbelül 23%-nál (46/202) az elektrokemilumineszcens (ECL) vizsgálat pozitívnak bizonyult a kezeléssel járó nivolumab elleni antitestekre, és 1%-nál (2/202) voltak nivolumab elleni neutralizáló antitestek. A nivolumab oldatos injekcióval kezelt betegeknek a kezelés során kialakult anti-rekombináns humán hialuronidáz PH20 (anti-rHuPH20) antitestek incidenciája 8,8% (19/215) volt.

Intravénás gyógyszerforma

A kéthetente 3 mg/ttkg vagy 240 mg nivolumab-monoterápiával kezelt és a gyógyszerellenes antitestek jelenlétének vizsgálatára alkalmas 3529 beteg közül 328 beteg (9,3%) kezelés következtében kialakult gyógyszerellenes antitest-teszteredménye volt pozitív, közülük 21 betegnek (0,6%) voltak neutralizáló antitestjei.

A kemoterápiával való együttes alkalmazás nem befolyásolta a nivolumab immunogenitását. Azon betegek közül, akiket kemoterápiával kombinálva, kéthetente 240 mg nivolumabbal vagy háromhetente 360 mg nivolumabbal kezeltek, és akik a gyógyszerellenes antitestek jelenlétének vizsgálatára alkalmasak voltak, 7,5%-nál volt pozitív a kezelés következtében kialakult gyógyszerellenes antitestek tesztje, 0,5%-nál volt pozitív a neutralizáló antitestek tesztje.

Az ipilimumabbal kombinált nivolumabbal kezelt, és a nivolumab-ellenes antitestek jelenlétének vizsgálatára alkalmas betegeknek, a nivolumab elleni antitestek előfordulási gyakorisága 26,0% volt a háromhetente alkalmazott 1 mg/ttkg ipilimumabbal kombinált 3 mg/ttkg nivolumab, 24,9% volt a hathetente alkalmazott 1 mg/ttkg ipilimumabbal kombinált kéthetente alkalmazott 3 mg/ttkg nivolumab és 37,8% volt a háromhetente alkalmazott 3 mg/ttkg ipilimumabbal kombinált 1 mg/ttkg nivolumab esetén. A nivolumab elleni neutralizáló antitestek előfordulási gyakorisága 0,8% volt a háromhetente alkalmazott 1 mg/ttkg ipilimumabbal kombinált 3 mg/ttkg nivolumab, 1,5% volt a hathetente alkalmazott 1 mg/ttkg ipilimumabbal kombinált kéthetente alkalmazott 3 mg/ttkg nivolumab és 4,6% volt a háromhetente alkalmazott 3 mg/ttkg ipilimumabbal kombinált 1 mg/ttkg nivolumab esetén. Az ipilimumab elleni antitestek jelenlétének vizsgálatára alkalmas betegek közül az

ipilimumab elleni antitestek előfordulási gyakorisága a 6,3–13,7% közötti tartományban, az ipilimumab elleni neutralizáló antitestek előfordulási gyakorisága pedig a 0–0,4% tartományban volt.

Az ipilimumabbal és kemoterápiával kombinált nivolumab-kezelésben részesült, és a nivolumab-ellenes antitestek, illetve a nivolumab elleni neutralizáló antitestek jelenlétének vizsgálatára alkalmas betegeknél a nivolumab-ellenes antitestek előfordulási gyakorisága 33,8% és a neutralizáló antitestek előfordulási gyakorisága 2,6% volt. Az ipilimumabbal és kemoterápiával kombinált nivolumab-kezelésben részesült, és az ipilimumab-ellenes antitestek, illetve az ipilimumab elleni neutralizáló antitestek jelenlétének vizsgálatára alkalmas betegeknél az ipilimumab-ellenes antitestek előfordulási gyakorisága 7,5% és a neutralizáló antitestek előfordulási gyakorisága 1,6% volt.

Bár a nivolumab clearance-e nivolumab-ellenes antitestek jelenlétében 20%-kal emelkedett, nincs bizonyíték a hatásosság elvesztésére vagy a toxicitási profil megváltozására nivolumab antitestek jelenlétében a farmakokinetikai és expozíciós válasz elemzések alapján sem monoterápia, sem kombináció esetén.

Idősek

Nem számoltak be az idős (≥ 65 éves) és fiatalabb betegek (< 65 éves) között mutatkozó, a biztonságosságra vonatkozó általános különbségekről. A fej-nyaki laphámsejtes carcinómában és adjuváns kezelésben részesülő, melanómában, és adjuváns kezelésben részesülő, OC-ben vagy GEJC-ben szenvedő 75 éves vagy idősebb betegekkel nyert adatok mennyisége túlságosan korlátozott ahhoz, hogy erre a populációra vonatkozóan következtetéseket lehessen levonni (lásd 5.1 pont). A dMMR vagy MSI-H colorectalis carcinómában szenvedő 75 éves vagy annál idősebb betegekkel nyert adatok mennyisége korlátozott (lásd 5.1 pont).

A kabozantinibbel kombinált nivolumabbal kezelt, 75 éves vagy annál idősebb, RCC-ben szenvedő betegektől származó adat mennyisége túlságosan korlátozott ahhoz, hogy erre a populációra vonatkozóan következtetéseket lehessen levonni (lásd 5.1 pont).

Máj- vagy vesekárosodás

A nem squamosus nem kissejtes tüdőcarcinómában végzett vizsgálatban (CA209057) a vizsgálat megkezdésekor vese- vagy a májkárosodásban szenvedő betegek esetén a biztonságossági profil hasonló volt a teljes populációban észlelthez. Ezeket az eredményeket az alcsoportok kis mintaszáma miatt óvatosan kell értelmezni.

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni. Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az [V. függelékben](#) található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Túlادagolás

A klinikai vizsgálatokban túlادagolásról nem számoltak be. Túlادagolás esetén a betegnél a mellékhatások okozta valamennyi jelet és tünetet gondosan monitorozni kell, és azonnal megfelelő tüneti kezelést kell elkezdeni.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: daganatellenes szerek, monoclonális antitestek és antitest–gyógyszer-konjugátumok, PD-1/PDL-1- (Programozott sejthalál fehérje 1/ligandum 1) inhibitorok. ATC-kód: L01FF01.

Az OPDIVO oldatos injekció a nivolumab hatóanyagot, amely a gyógyszer terápiás hatását biztosítja, és rekombináns humán hialuronidázt (rHuPH20), egy olyan enzimet tartalmaz, amelyet a koformulált anyagok eloszlásának és felszívódásának fokozására használnak, szubkután alkalmazás esetén.

Hatásmechanizmus

A nivolumab egy humán monoklonális immunglobulin G4 (IgG4) antitest (HuMAb), ami kötődik a programozott sejthalál-1- (programmed death-1, PD-1) receptorhoz, és blokkolja annak kölcsönhatását a PD-L1-gyel és PD-L2-vel. A PD-1-receptor a T-sejt-aktivitás egyik negatív regulátora, amelyről kimutatták, hogy részt vesz a T-sejtes immunválaszok irányításában. A PD-1-nek az antigén prezentáló sejteken expresszálandó PD-L1 és PD-L2 ligandokkal történő összekapcsolódása, amelyeket a tumorok vagy a tumorok mikrokörnyezetében lévő egyéb sejtek expresszálnak, a T-sejtproliferáció és a citokin-szekréció gátlását eredményezheti. A nivolumab potenciálja a T-sejtes válaszreakciókat, beleértve a daganatellenes válaszokat is, a PD-L1- és PD-L2-ligandokhoz kötődő PD-1 blokádján keresztül. A szingénikus egérmodellekben a PD-1-aktivitás gátlása csökkent daganatnövekedést eredményezett.

A kombinált nivolumab (anti-PD-1) és ipilimumab (anti-CTLA-4) által mediált gátlás kedvezőbb daganatellenes választ eredményez áttétes melanómában. A szingénikus egérmodellekben a PD-1 és a CTLA-4 kettős gátlása szinergizáló daganatellenes hatást eredményezett.

Klinikai hatásosság és biztonságosság

Szubkután gyógyszerforma

A szimuláción alapuló farmakokinetikai áthidaló elemzések eredményei azt mutatták, hogy az összes vizsgált szolid tumortípus esetében a szubkután nivolumab adagolási rendek (600 mg minden 2. héten és 1200 mg minden 4. héten) olyan expozíciókat eredményeztek, amelyek nem voltak kedvezőtlenebbek (mértani átlagarány > 1), mint a jóváhagyott intravénás nivolumab adagolási rendek (240 mg minden 2. héten és 480 mg minden 4. héten) esetében. A mértani átlagexpozíciók szintén alacsonyabbak voltak, mint a minden 2. héten alkalmazott 10 mg/ttkg intravénás nivolumab esetében, amely a klinikai vizsgálatokban biztonságosnak bizonyult.

A szubkután nivolumab klinikai biztonságossági profilja hasonló volt az intravénás nivolumabéhoz.

Melanoma

Előrehaladott melanoma kezelése

Intravénás gyógyszerforma

Randomizált, III. fázisú vizsgálat versus dakarbazin (CA209066)

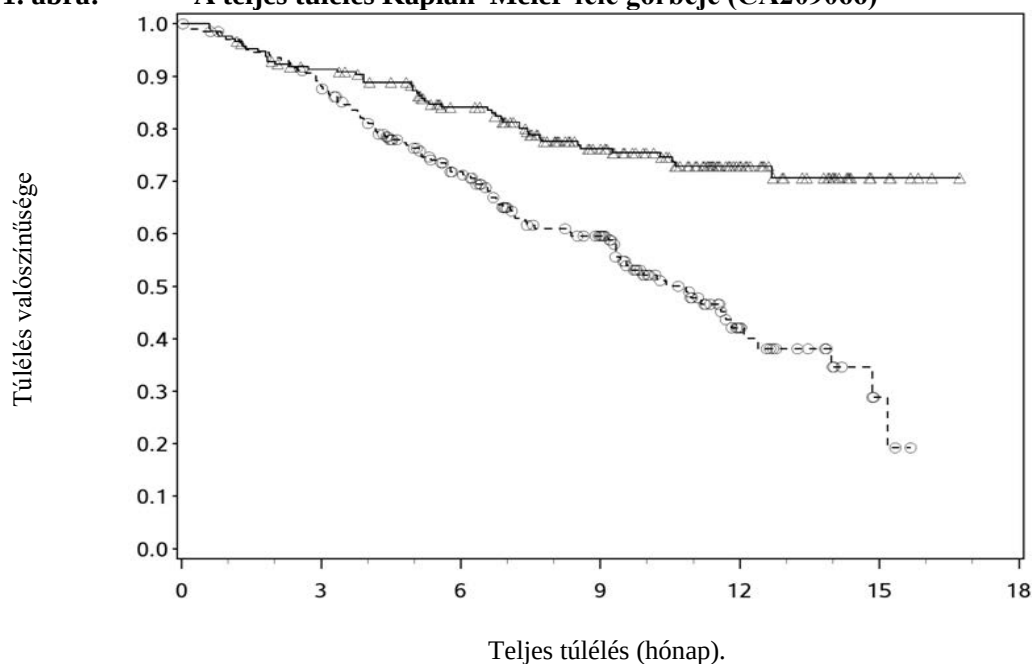
Az előrehaladott (nem reszekábilis vagy metasztatikus) melanoma kezelésére adott 3 mg/ttkg nivolumab biztonságosságát és hatásosságát egy III. fázisú, randomizált, kettős vak vizsgálatban (CA209066) értékelték. A vizsgálatban igazolt, korábban még nem kezelt, III. vagy IV. stádiumú, BRAF vad típusú melanómában szenvedő és 0-ás vagy 1-es ECOG-teljesítményszűzű felnőtt (18 éves vagy idősebb) betegek vettek részt. Az aktív autoimmun betegségben, ocularis melanómában szenvedő vagy aktív agyi vagy leptomeningealis metastasisokkal bíró betegeket kizárták a vizsgálatból.

Összesen 418 beteget randomizáltak, akik vagy 3 mg/ttkg, intravénásan 60 perc alatt beadott nivolumabot kaptak minden 2. héten (n = 210), vagy dakarbazint 1000 mg/m² dózisban, minden 3. héten (n = 208). A randomizációt a tumor PD-L1-státusza és az M stádium szerint stratifikálták (M0/M1a/M1b versus M1c). A kezelést addig folytatták, amíg kedvező klinikai hatás volt észlelhető, vagy amikortól a kezelés már nem volt tovább tolerálható. A betegség progressziója utáni kezelés megengedett volt azoknál a betegeknél, akiknél a vizsgálatot végző szerint ebből kedvező klinikai hatás származott, és akiknél a vizsgálati készítménytől nem voltak jelentős nemkívánatos események. A válaszadást értékelő kritériumok szolid tumoros betegeknél (Response Evaluation Criteria in Solid Tumours – RECIST) 1.1-es verziója szerinti daganatértékeléseket 9 héttel a randomizáció után végezték, majd az első évben 6 hetente, azt követően pedig 12 hetente folytatták. Az elsődleges hatásossági végpont mértéke az OS volt. A legfontosabb másodlagos hatásossági végpont mértéke a vizsgálatot végző által értékelt progressziómentes túlélés (progression-free survival – PFS) és az objektív válaszadási arány (objective response rate – ORR) volt.

A betegek jellemző tulajdonságai a vizsgálat megkezdésekor egyensúlyban voltak a két csoportban. A medián életkor 65 év volt (tartomány: 18–87), 59%-uk volt férfi, és 99,5%-uk volt fehérbőrű. A legtöbb beteg ECOG teljesítménypontszáma 0 (64%) vagy 1 (34%) volt. A betegek 61%-ának a vizsgálatba való belépéskor M1c stádiumú betegsége volt. A betegek 74%-ának cutan melanomája, 11%-ának mucosalis melanomája volt. A betegek 35%-ának PD-L1-pozitív melanomája volt ($\geq 5\%$ -os tumorsejt membránexpresszió). A betegek 16%-a kapott korábban adjuváns kezelést. A leggyakoribb adjuváns kezelés az interferon volt (9%). A betegek 4%-ának anamnézisében szerepeltek agyi áttétek, és a betegek 37%-ának volt a vizsgálatba való belépéskor a kiindulási LDH-szintje magasabb, mint a normálérték felső határa.

A teljes túlélés Kaplan–Meier-féle görbéit az 1. ábra mutatja.

1. ábra: A teljes túlélés Kaplan–Meier-féle görbéje (CA209066)



A kockázatnak kitett betegek száma

Nivolumab						
210	185	150	105	45	8	0
Dakarbazin						
208	177	123	82	22	3	0

----△---- Nivolumab (események: 50/210), medián és 95%-os CI: N.A. (Nem elérhető)
 ---○--- Dakarbazin (események: 96/208), medián és 95%-os CI: 10,84 (9,33; 12,09)

A teljes túlélésben észlelt kedvező hatást konzisztensen igazolták a betegek alcsoportjaiban, beleértve a kiindulási ECOG-teljesítménystátuszt, az M- [metasztázis] stádiumot, az anamnézisben szereplő agyi metastasisokat és a kiindulási laktát-dehidrogenáz-szintet. A túlélési előnyt attól függetlenül is megfigyelték, hogy a betegeknek PD-L1-negatívnak vagy -pozitívnak nevezett tumora volt (tumor-membránexpressziós határérték 5% vagy 10%).

A rendelkezésre álló adatok alapján a nivolumab -hatás jelentkezése olyan mértékben késleltetett, hogy a nivolumab terápiás előnyének megjelenése a kemoterápiával szemben 2–3 hónapig is eltarthat.

A hatásossági eredményeket a 5. táblázat mutatja.

5. táblázat: Hatásossági eredmények (CA209066)

	nivolumab (n = 210)	Dakarbazin (n = 208)
Teljes túlélés		
Események	50 (23,8%)	96 (46,2%)
Relatív hazard		0,42
99,79%-os CI		(0,25; 0,73)
95%-os CI		(0,30; 0,60)
p-érték		< 0,0001
Medián (95%-os CI)	Nem került elérésre	10,8 (9,33; 12,09)
Arány (95%-os CI)		
A 6. hónapban	84,1 (78,3; 88,5)	71,8 (64,9; 77,6)
A 12. hónapban	72,9 (65,5; 78,9)	42,1 (33,0; 50,9)
Progressziómentes túlélés		
Események	108 (51,4%)	163 (78,4%)
Relatív hazard		0,43
95%-os CI		(0,34; 0,56)
p-érték		< 0,0001
Medián (95%-os CI)	5,1 (3,48; 10,81)	2,2 (2,10; 2,40)
Arány (95%-os CI)		
A 6. hónapban	48,0 (40,8; 54,9)	18,5 (13,1; 24,6)
A 12. hónapban	41,8 (34,0; 49,3)	N.A. (Nem elérhető)
Objektív válasz		
(95%-os CI)	84 (40,0%) (33,3; 47,0)	29 (13,9%) (9,5; 19,4)
Esélyhányados (95%-os CI)		4,06 (2,52; 6,54)
p-érték		< 0,0001
Teljes remisszió (CR)	16 (7,6%)	2 (1,0%)
Részleges remisszió (PR)	68 (32,4%)	27 (13,0%)
Stabil betegség (SD)	35 (16,7%)	46 (22,1%)

	nivolumab (n = 210)	Dakarbazin (n = 208)
A válasz medián időtartama		
Hónap (tartomány)	Nem került elérésre (0 ⁺ -12,5 ⁺)	6,0 (1,1-10,0 ⁺)
A válaszig eltelt medián időtartam		
Hónap (tartomány)	2,1 (1,2-7,6)	2,1 (1,8-3,6)

„+” cenzorált megfigyelést jelez.

Intravénás gyógyszerforma

Randomizált, III. fázisú vizsgálat versus kemoterápia (CA209037)

Az előrehaladott (nem reszekábilis vagy metasztatikus) melanoma kezelésére adott 3 mg/ttkg nivolumab biztonságosságát és hatásosságát egy III. fázisú, randomizált, nyílt elrendezésű vizsgálatban (CA209037) értékelték. A vizsgálatban olyan felnőttek vettek részt, akiknek a betegsége az ipilimumab alkalmazása alatt vagy után progrediált, és ha BRAF V600 mutáció pozitív volt, akkor a BRAF kináz inhibitor kezelés alatt vagy után is progrediált. Az aktív autoimmun betegségben, ocularis melanomában szenvedő, aktív agyi vagy leptomeningealis áttétes betegeket, illetve azokat a betegeket, akiknek az anamnézisben ismert, korábbi, ipilimumabbal összefüggő, high-grade (CTCAE 4.0 verzió szerinti 4. fokozatú) mellékhatások szerepeltek, kivéve a megszűnt hányingert, fáradtságot, infúziós reakciókat vagy endokrin betegségeket, kizárták a vizsgálatból.

Összesen 405 beteget randomizáltak, akik vagy 3 mg/ttkg intravénásan 60 perc alatt beadott nivolumabot kaptak minden 2. héten (n = 272), vagy kemoterápiát (n = 133), ami a vizsgálatot végző választása szerint vagy dakarbazinnal (1000 mg/m² minden 3. héten) vagy karboplatinból (AUC 6 minden 3. héten) és paklitaxelből állt (175 mg/m² minden 3. héten). A randomizációt BRAF- és a tumor PD-L1 státusza, valamint az ipilimumab előtti legjobb válaszreakció szerint stratifikálták.

Az elsődleges hatásossági összetett végpont mértéke a független radiológiai felülvizsgáló bizottság (independent radiology review committee – IRRC) által a RECIST 1.1 verziójának alkalmazásával mért, igazolt objektív válaszadási arány (az első 120, nivolumabbal kezelt betegnél) és a teljes túlélés összehasonlítása volt a nivolumab és a kemoterápia esetén. A további végpont mértékek közé tartozott a válaszreakció időtartama és időzítése.

A medián életkor 60 év volt (tartomány: 23–88). A betegek 64%-a férfi, és 98%-a fehérbőrű volt. Az ECOG-teljesítménypontszám 0 volt a betegek 61%-ánál, és 1 volt a betegek 39%-ánál. A betegek többségének (75%) a vizsgálatba való belépéskor M1c stádiumú betegsége volt. A betegek 73%-ának cutan melanomája, 10%-ának mucosalis melanomája volt. A korábban kapott szisztémás rezsimek száma 1 volt a betegek 27%-ánál, 2 a betegek 51%-ánál, és > 2 a betegek 21%-ánál. A betegek 22%-ának volt BRAF-mutáció pozitív, és 50%-ának PD-L1 pozitívnak tekintett daganata. A betegek 64%-ánál a korábbi ipilimumab nem járt kedvező klinikai hatással (CR/PR vagy SD). A csoportok kiindulási jellemzői egyensúlyban voltak, kivéve azoknak a betegeknek az arányát, akiknek az anamnézisében agyi áttétek szerepeltek (19% a nivolumab-csoportban és 13% a kemoterápiás csoportban), és azokat a betegeket, akiknél a vizsgálat megkezdésekor az LDH magasabb volt, mint a normálérték felső határa (sorrendben 51% és 35%).

Ennek a végső objektív válaszadási arány analízisnek az időpontjában 120, nivolumabbal kezelt és 47, kemoterápiával kezelt olyan beteg adatait elemezték, akiket legalább 6 hónapig követtek. A hatásossági eredményeket a 6. táblázat mutatja.

6. táblázat: A legjobb teljes válasz, a válaszadásig eltelt idő és válaszadás időtartama (CA209037)

	nivolumab (n = 120)	kemoterápia (n = 47)
Megerősített objektív válasz (IRRC) (95%-os CI)	38 (31,7%) (23,5; 40,8)	5 (10,6%) (3,5; 23,1)
Teljes remisszió (CR)	4 (3,3%)	0
Részleges remisszió (PR)	34 (28,3%)	5 (10,6%)
Stabil betegség (SD)	28 (23,3%)	16 (34,0%)
A válasz medián időtartama		
Hónap (tartomány)	Nem került elérésre	3,6 (Nem áll rendelkezésre)
A válaszig eltelt medián időtartam		
Hónap (tartomány)	2,1 (1,6-7,4)	3,5 (2,1-6,1)

A rendelkezésre álló adatok alapján a nivolumab hatás jelentkezése olyan mértékben késleltetett, hogy a nivolumab terápiás előnyének megjelenése a kemoterápiával szemben 2-3 hónapig is eltarthat.

Aktualizált elemzés (24 hónapos követés)

Az összes randomizált betegnél az objektív válaszadási arány (ORR) 27,2% (95%-os CI: 22,0; 32,9) volt a nivolumab, és 9,8% (95%-os CI: 5,3; 16,1) volt a kemoterápiás csoportban. A válaszreakció medián időtartama sorrendben 31,9 hónap (tartomány: 1,4⁺–31,9) és 12,8 hónap (tartomány: 1,3⁺–13,6⁺) volt. A nivolumab kemoterápiához viszonyított progressziómentes túlélésre (PFS) vonatkozó relatív házárd értéke 1,03 (95%-os CI: 0,78; 1,36) volt. Az objektív válaszadási arány (ORR) és a progressziómentes túlélés (PFS) értékelését független radiológiai bizottság (IRRC) végezte a RECIST 1.1 verziója alapján.

A teljes túlélésre (OS) vonatkozó végleges analízisben nem volt statisztikailag szignifikáns különbség a nivolumab és a kemoterápia között. A teljes túlélésre vonatkozó elsődleges analízist nem korrigálták a későbbi kezelések adataival, miközben a kemoterápiás karon 54 beteg (40,6%) később egy PD-1-ellenes kezelést kapott. A teljes túlélésre zavaró hatással lehetnek a kieső betegek, a későbbi kezelések kiegyensúlyozatlansága, valamint a kiindulási tényezők különbözősége. A nivolumab-karon több volt a rossz prognosztikai tényezőkkel (emelkedett LDH-szint és agyi metasztázisok) rendelkező beteg, mint a kemoterápiás karon.

Hatásosság BRAF-státusz alapján: A nivolumabra adott objektív válaszokat (az elsődleges összetett végpont definíciójának megfelelően) a BRAF-mutáció pozitív, illetve a BRAF vad típusú melanomában szenvedő betegeknek is megfigyelték. Az objektív válaszadási arány (ORR) a BRAF-mutáció pozitív alcsoportban 17% volt (95%-os CI: 8,4; 29,0) a nivolumab mellett, és 11% (95%-os CI: 2,4; 29,2) volt a kemoterápia esetén, és a BRAF vad típusú daganatban szenvedő betegek alcsoportjában sorrendben 30% (95%-os CI: 24,0; 36,7) és 9% (95%-os CI: 4,6; 16,7) volt.

A nivolumab kemoterápiához viszonyított, progressziómentes túlélésre (PFS) vonatkozó relatív házárd (HR) értéke 1,58 (95%-os CI: 0,87; 2,87) volt a BRAF-mutáció pozitív betegeknek, és 0,82 (95%-os CI: 0,60; 1,12) volt a BRAF vad típusú daganatban szenvedő betegeknek. A nivolumab kemoterápiához viszonyított, teljes túlélésre (OS) vonatkozó relatív házárd értéke (HR) 1,32 (95%-os CI: 0,75; 2,32) volt a BRAF-mutáció pozitív betegeknek, és 0,83 (95%-os CI: 0,62; 1,11) volt a BRAF vad típusú daganatban szenvedő betegeknek.

Hatásosság a tumor PD-L1-expresszió alapján: a nivolumabra adott objektív válaszreakciót a tumor PD-L1-expressziótól függetlenül is megfigyelték, habár ennek a biomarkernek (a tumor PD-L1-expressziója) a szerepét még nem sikerült teljesen tisztázni.

Azoknál a betegeknél, akiknél a tumor PD-L1-expressziója $\geq 1\%$ volt, az objektív válaszadási arány (ORR) 33,5% (n = 179; 95%-os CI: 26,7; 40,9) volt a nivolumab mellett, és 13,5% (n = 74; 95%-os CI: 6,7; 23,5) volt a kemoterápia esetén. Az 1%-nál alacsonyabb tumor PD-L1-expressziós szintet mutató betegeknél a független radiológiai felülvizsgáló bizottság (IRRC) értékelése alapján az objektív válaszadási arány (ORR) sorrendben 13,0% (n = 69; 95%-os CI: 6,1; 23,3) és 12,0% (n = 25; 95%-os CI: 2,5; 31,2) volt.

A nivolumab kemoterápiához viszonyított, progressziómentes túlélésre (PFS) vonatkozó relatív hazard (HR) értéke 0,76 (95%-os CI: 0,54; 1,07) volt a legalább 1% tumor PD-L1-expressziós szintet mutató betegeknél, és 1,92 (95%-os CI: 1,05; 3,5) volt az 1%-nál alacsonyabb tumor PD-L1-expressziós szintet mutató betegeknél.

A nivolumab kemoterápiához viszonyított, teljes túlélésre (OS) vonatkozó relatív hazard (HR) értéke 0,69 (95%-os CI: 0,49; 0,96) volt a legalább 1% tumor PD-L1-expressziós szintet mutató betegeknél, és 1,52 (95%-os CI: 0,89; 2,57) volt az 1%-nál alacsonyabb tumor PD-L1-expressziós szintet mutató betegeknél.

Ezeknek az alcsoportoknak az analíziseit, tekintettel az alcsoportok kis méretére, valamint az összes randomizált beteg teljes túlélésére vonatkozó, statisztikailag szignifikáns különbségének hiánya miatt, óvatosan kell értelmezni.

Intravénás gyógyszerforma

Nyílt elrendezésű, I. fázisú, dóziseszkalációs vizsgálat (MDX1106-03)

A nivolumab biztonságosságát és tolerabilitását egy I. fázisú, nyílt elrendezésű, dóziseszkalációs vizsgálatban különböző tumor típusokban, köztük malignus melanomában is vizsgálták. A vizsgálatba 306, korábban már kezelt beteget vontak be, közülük 107-nek volt melanomája, és nivolumabot kaptak 0,1 mg/ttkg-os, 0,3 mg/ttkg-os, 1 mg/ttkg-os, 3 mg/ttkg-os vagy 10 mg/ttkg-os dózisban, maximum 2 évig. Ebben a betegpopulációban objektív választ 33 betegnél jelentettek (31%), a válaszreakció medián időtartama 22,9 hónap volt (95%-os CI: 17,0; nem került elérésre (NR)). A medián progressziómentes túlélés (PFS) 3,7 hónap volt (95%-os CI: 1,9; 9,3). A medián teljes túlélés (OS) 17,3 hónap volt (95%-os CI: 12,5; 37,8), és a becsült teljes túlélési ráta 42% volt (95%-os CI: 32; 51) a 3. évben, 35% (95%-os CI: 26; 44) a 4. évben és 34% (95%-os CI: 25; 43) az 5. évben (legalább 45 hónapos követés).

Intravénás gyógyszerforma

Egykaros II. fázisú vizsgálat (CA209172)

A CA209172 vizsgálat egy egykaros, nyílt elrendezésű vizsgálat volt a nivolumab monoterápiát kapó, III. stádiumú (nem reszekábilis) vagy IV. stádiumú metasztatikus melanomában szenvedő olyan betegeken, akik előzetesen egy anti-CTLA-4 monoklonális antitestet tartalmazó kezelésben részesültek. Az elsődleges végpont a biztonságosság és a másodlagos végpont a hatásosság volt. Az 1008 kezelt beteg közül 103-nak (10%) volt ocularis/uveális melanomája, 66-nak (7%) volt az ECOG teljesítménypontszáma 2, 165-nek (16%) voltak tünetmentes, kezelt vagy kezeletlen központi idegrendszeri metastasisai, 13-nak (1,3%) kezelt leptomeningealis metastasisai, 25-nek (2%) volt autoimmun betegsége és 84 (8%) betegnél fordultak elő anti-CTLA-4 kezelést követően 3.-4. fokozatú immunrendszerrel összefüggő mellékhatások. Új biztonságossági szignált nem azonosítottak a kezelt betegeknél, és a nivolumab biztonságossági profilja hasonló volt az alcsoportok között. A 12. héten a vizsgálatot végző által értékelt, válaszadási arányokon alapuló hatásossági eredményeket az alábbi 7. táblázat mutatja.

7. táblázat: Válaszadási arány a 12. héten – minden értékelhető beteg válasza és az alcsoportok szerint (CA209172)

	Összesen	Ocularis/ Uvealis melanoma	ECOG PS 2	Központi ideg- rendszeri metastasis	Autoimmun betegség	3-4. fokozatú immunrendszerrel összefüggő mellékhatás előzetes anti- CTLA-4 kezeléssel
N	161/588	4/61	4/20	20/73	3/16	13/46
(%) ^a	(27,4)	(6,6)	(20,0)	(27,4)	(18,8)	(28,3)

^a A válaszokat a RECIST 1.1 alapján, az 1008 beteg közül annál az 588 (58,3%) betegnél értékelték, akiknél a 12. hétig folytatták a kezelést és a 12. héten volt a követő felülvizsgálat.

Intravénás gyógyszerforma

Randomizált, III. fázisú vizsgálat, ipilimumabbal kombinált vagy monoterápiában alkalmazott nivolumab versus monoterápiában alkalmazott ipilimumab (CA209067)

A 3 mg/ttkg ipilimumabbal kombinált 1 mg/ttkg nivolumabnak, vagy a monoterápiában alkalmazott 3 mg/ttkg nivolumabnak a monoterápiában alkalmazott 3 mg/ttkg ipilimumabbal szembeni biztonságosságát és hatásosságát egy III. fázisú, randomizált, kettős vak vizsgálat (CA209067) során értékelték előrehaladott (nem reszekábilis vagy metasztatikus) melanomában. A két, nivolumabot kapó csoport közti különbségekről leíró értékelés készült. A vizsgálatban igazoltan nem reszekábilis, III. vagy IV. stádiumú melanomában szenvedő felnőttek vettek részt. A betegeknek 0-ás vagy 1-es ECOG-teljesítményszám-pontszámmal kellett rendelkezniük. Olyan betegeket választottak be, akik korábban nem kaptak szisztémás daganatellenes kezelést nem reszekábilis vagy metasztatikus melanomában. Korábbi adjuváns vagy neoadjuvánskezelés megengedett volt, amennyiben a kezelés, a randomizálás előtt legalább 6 héttel befejeződött. Az aktív autoimmun betegségben, ocularis/uvealis melanomában szenvedő vagy aktív agyi vagy leptomeningealis metastasisokkal bíró betegeket kizárták a vizsgálatból.

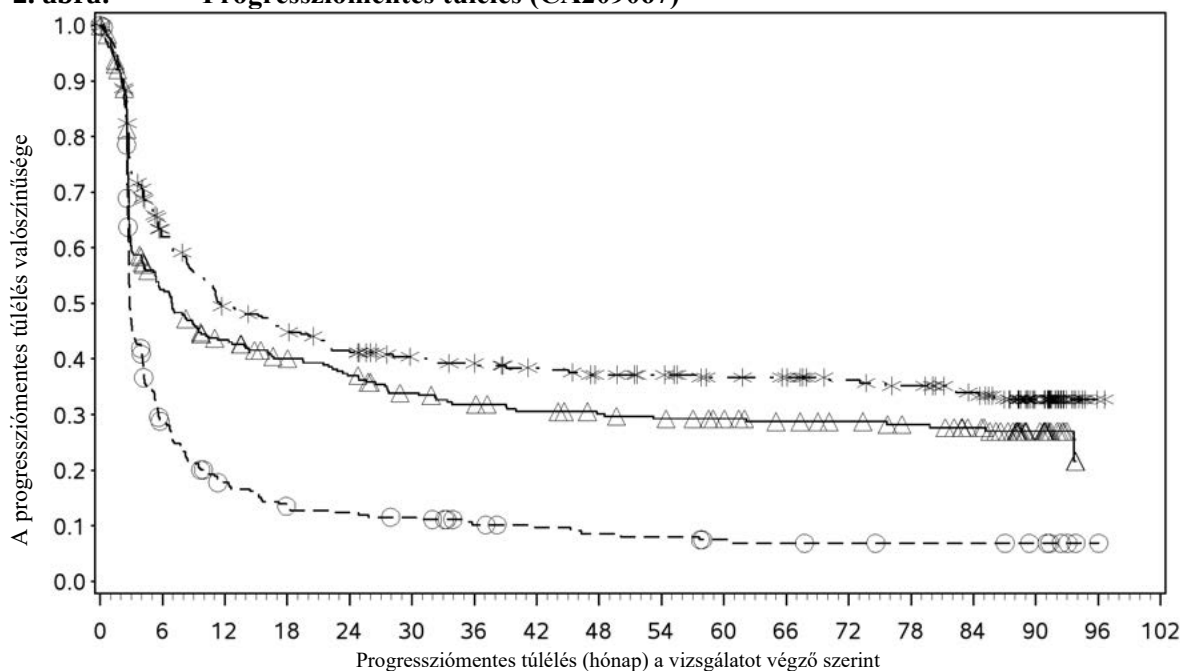
Összesen 945 beteget randomizáltak, akiket ipilimumabbal kombinált nivolumabbal (n = 314), monoterápiában alkalmazott nivolumabbal (n = 316) vagy monoterápiában alkalmazott ipilimumabbal (n = 315) kezeltek. A kombinált kezelési karba tartozó betegek az első 4 dózis alkalmával 3 hetente 1 mg/ttkg nivolumabot kaptak 60 perc alatt és 3 mg/ttkg ipilimumabot 90 perc alatt intravénásan, amelyet kéthetente alkalmazott, monoterápiában adott 3 mg/ttkg nivolumab követett. A nivolumab monoterápiás karba tartozó betegek kéthetente 3 mg/ttkg nivolumabot kaptak. A komparátor karba tartozó betegek az első 4 dózis alkalmával 3 hetente 3 mg/ttkg ipilimumabot, és a nivolumabra hasonlító placebo kaptak intravénásan, amelyet kéthetente beadott placebo követett. A randomizációt a PD-L1 expressziója ($\geq 5\%$ -os versus $< 5\%$ -os tumorsejt-membránexpresszió), a BRAF-státusz, valamint az M stádium szerint stratifikálták az American Joint Committee on Cancer (AJCC) fokozati rendszere alapján. A kezelést addig folytatták, amíg kedvező klinikai hatás volt észlelhető, vagy amikortól a kezelés már nem volt tovább tolerálható. A daganatok értékelését 12 héttel a randomizálás után, majd az első évben 6 hetente, azt követően pedig 12 hetente végezték. Az elsődleges végpontok a progressziómentes túlélés és a teljes túlélés voltak. Az objektív válaszadási arányt és a válaszreakció időtartamát is értékelték.

A kiindulási jellemzők mindhárom kezelési csoportban egyensúlyban voltak. A medián életkor 61 év volt (tartomány: 18–90 év), a betegek 65%-a férfi volt, 97%-a pedig fehérbőrű. Az ECOG teljesítmény-státusz pontszám 0 (73%) vagy 1 (27%) volt. A legtöbb beteg (93%) AJCC IV. stádiumú betegségben szenvedett; 58%-uknak M1c stádiumú betegsége volt a vizsgálatba való belépéskor. A betegek 22%-a kapott korábbi adjuváns kezelést. A betegek 32%-ának volt BRAF-mutáció-pozitív melanómája; a betegek 26,5%-ának volt a PD-L1 tumorsejt-membránexpressziója $\geq 5\%$ -os. A betegek 4%-ának szerepelt a kórelőzményében agyi metasztatizis, valamint a betegek 36%-ának volt a kiindulási LDH-szintje magasabb a normálérték felső határánál a vizsgálatba való belépéskor. A kimutatható PD-L1 expressziót mutató tumorú betegek eloszlása egyensúlyban volt a három kezelési csoportban. A tumor PD-L1 expresszióját PD-L1 immunhisztokémiai (IHC) 28-8 pharmDx vizsgálattal határozták meg.

Az elsődleges elemzéskor (legalább 9 hónapos követés) a medián PFS a nivolumab-csoportban 6,9 hónap volt az ipilimumab-csoport 2,9 hónapjával összehasonlítva (HR = 0,57; 99,5%-os CI: 0,43; 0,76; $p < 0.0001$). A medián PFS az ipilimumabbal kombinált nivolumab-csoportban 11,5 hónap volt az ipilimumab-csoport 2,9 hónapjával összehasonlítva (HR = 0,42; 99,5%-os CI: 0,31; 0,57; $p < 0.0001$).

A leíró elemzésből a progressziómentes túlélésre vonatkozó eredményeket (90 hónapos minimális követési idővel) a 2. ábra (az összes randomizált beteg), a 3. ábra (a tumor PD-L1 5%-os határértékénél) és a 4. ábra (a tumor PD-L1 1%-os határértékénél) mutatja be.

2. ábra: Progressziómentes túlélés (CA209067)



A veszélyeztetett betegek száma

Nivolumab + ipilimumab																
314	175	138	126	112	103	99	93	87	84	78	76	70	66	57	33	1
Nivolumab																
316	151	120	106	97	84	78	73	69	66	62	57	54	50	44	21	0
Ipilimumab																
315	78	46	34	31	28	21	18	16	15	12	11	10	9	9	7	1

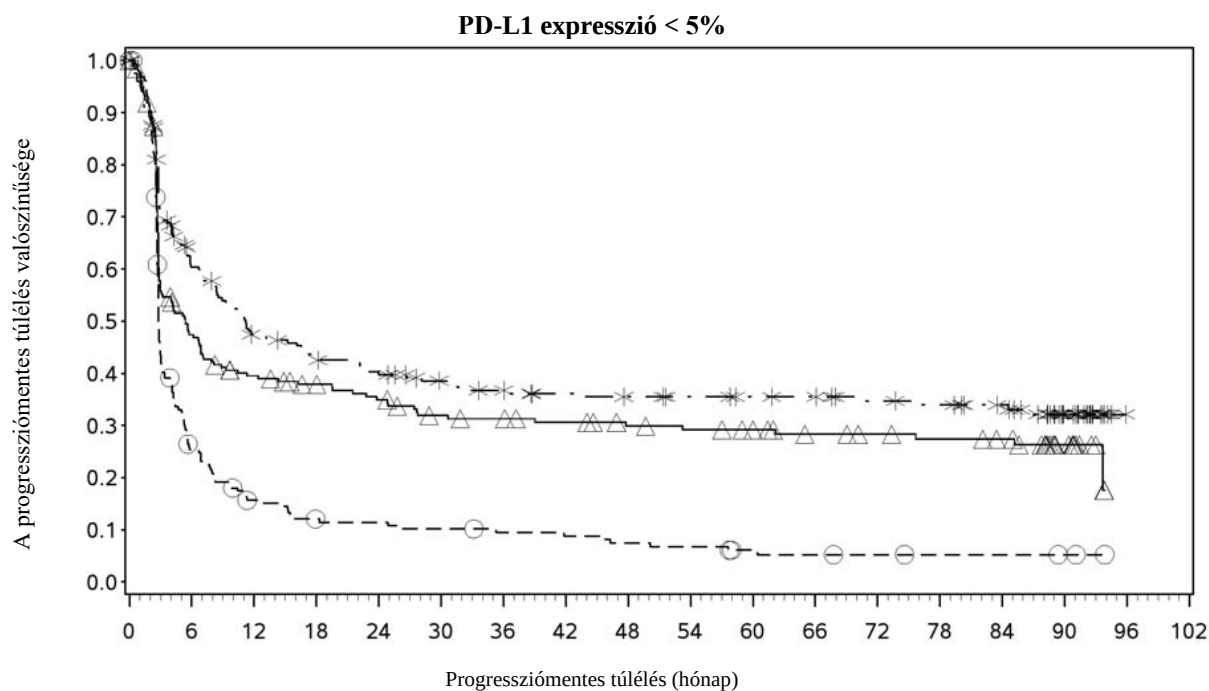
- *--- Nivolumab+ipilimumab (események: 189/314), medián és 95%-os CI: 11,50 (8,90; 20,04)
PFS aránya a 12. hónapban és 95%-os CI: 49% (44; 55), PFS a 60. hónapban és 95%-os CI: 36% (32; 42),
PFS a 90. hónapban és 95%-os CI: 33% (27; 39)
- △--- Nivolumab (események: 208/316), medián és 95%-os CI: 6,93 (5,13; 10,18)
PFS aránya a 12. hónapban és 95%-os CI: 42% (36; 47), PFS a 60. hónapban és 95%-os CI: 29% (24; 35),
PFS a 90. hónapban és 95%-os CI: 27% (22; 33)
- Ipilimumab (események: 261/315), medián és 95%-os CI: 2,86 (2,79; 3,09)
PFS aránya a 12. hónapban és 95%-os CI: 18% (14; 23), PFS a 60. hónapban és 95%-os CI: 8% (5; 12), PFS
a 90. hónapban és 95%-os CI: 7% (4; 11)

Nivolumab+ipilimumab vs. ipilimumab – relatív házár és 95%-os CI: 0,42 (0,35; 0,51)

Nivolumab vs. ipilimumab – relatív házár és 95%-os CI: 0,53 (0,44; 0,64)

Nivolumab+ipilimumab vs. nivolumab – relatív házár és 95%-os CI: 0,79 (0,65; 0,97)

3. ábra: Progressziómentes túlélés 5%-os PD-L1-expressziós határértéknél (CA209067)



A kockázatnak kitett betegek száma

Nivolumab + ipilimumab																	
210	113	87	78	71	64	60	56	54	52	50	49	45	43	39	22	0	-
Nivolumab																	
208	91	73	66	60	51	49	46	42	40	38	33	31	29	27	12	0	-
Ipilimumab																	
202	45	26	19	18	16	14	13	11	10	7	6	5	4	4	3	0	-

---*--- Nivolumab+ipilimumab (események: 127/210), medián és 95%-os CI: 11,17 (7,98; 17,51)

---△--- Nivolumab (események: 139/208), medián és 95%-os CI: 5,39 (2,96; 7,13)

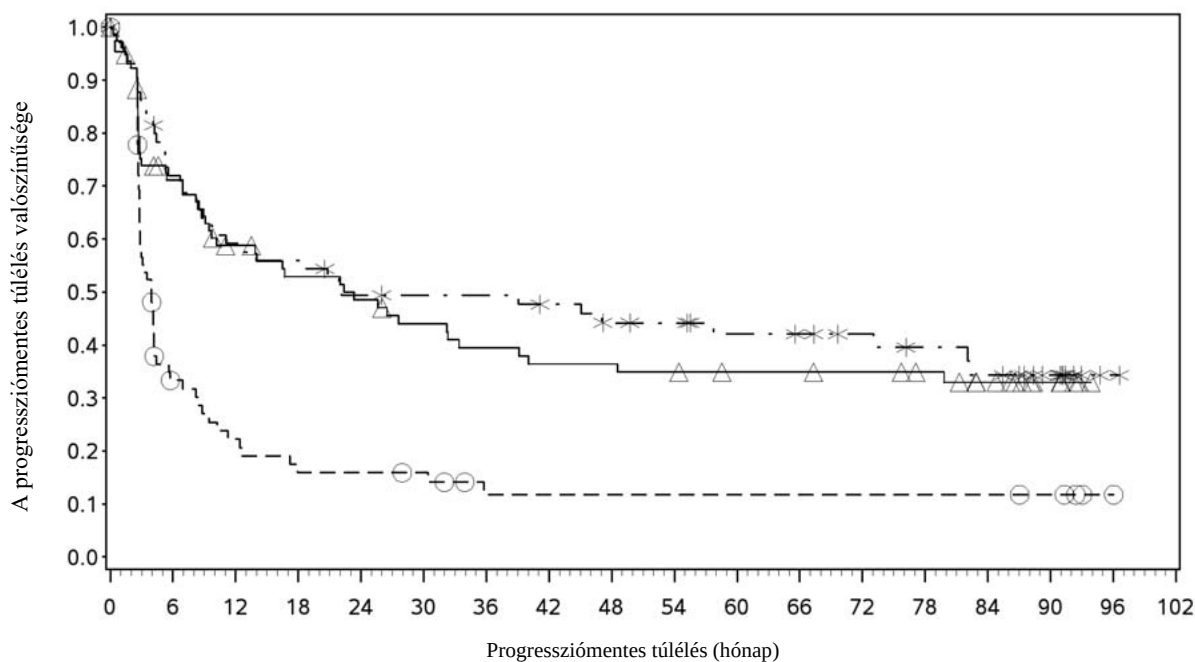
---○--- Ipilimumab (események: 171/202), medián és 95%-os CI: 2,79 (2,76; 3,02)

Nivolumab+ipilimumab vs. ipilimumab – relatív házárd és 95%-os CI: 0,42 (0,33; 0,53)

Nivolumab vs. ipilimumab – relatív házárd és 95%-os CI: 0,54 (0,43; 0,68)

Nivolumab+ipilimumab vs. nivolumab – relatív házárd és 95%-os CI: 0,77 (0,61; 0,98)

PD-L1 expresszió $\geq 5\%$



A veszélyeztetett betegek száma

Nivolumab + ipilimumab																
68	45	37	35	30	29	29	27	24	23	20	19	17	15	13	8	1
Nivolumab																
80	52	41	36	33	29	26	24	24	23	21	21	20	18	14	7	0
Ipilimumab																
75	21	14	10	10	9	5	5	5	5	5	5	5	5	5	4	1

---*--- Nivolumab+ipilimumab (események: 36/68), medián és 95%-os CI: 22,11 (9,72; 82,07)

---△--- Nivolumab (események: 48/80), medián és 95%-os CI: 22,34 (9,46; 39,13)

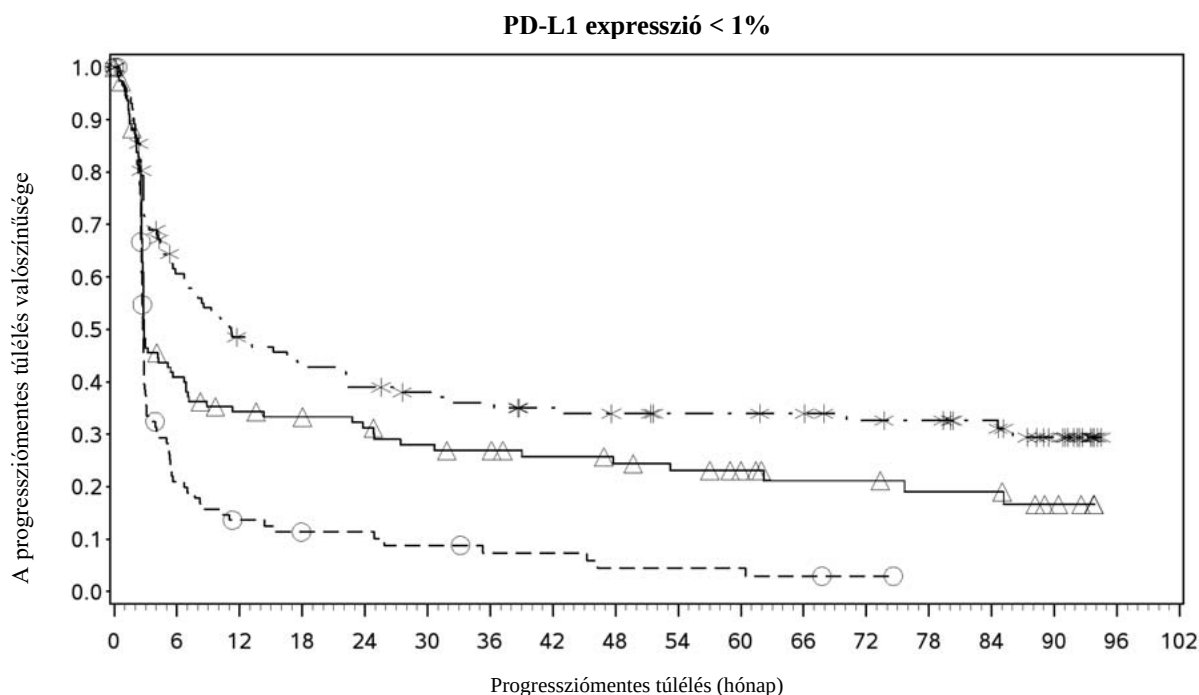
---○--- Ipilimumab (események: 60/75), medián és 95%-os CI: 3,94 (2,79; 4,21)

Nivolumab+ipilimumab vs. ipilimumab – relatív házár és 95%-os CI: 0,38 (0,25; 0,58)

Nivolumab vs. ipilimumab – relatív házár és 95%-os CI: 0,43 (0,29; 0,64)

Nivolumab+ipilimumab vs. nivolumab – relatív házár és 95%-os CI: 0,89 (0,58; 1,35)

4. ábra: Progressziómentes túlélés 1%-os PD-L1-expressziós határértéknél (CA209067)



A kockázatnak kitett betegek száma

Nivolumab + ipilimumab																	
123	65	51	46	41	38	36	33	31	29	29	28	25	24	21	13	0	-
Nivolumab																	
117	44	35	33	30	26	24	21	19	17	15	11	11	9	9	5	0	-
Ipilimumab																	
113	20	12	9	9	7	5	5	3	3	3	2	1	0	0	0	0	-

---*--- Nivolumab+ipilimumab (események: 76/123), medián és 95%-os CI: 11,17 (6,93; 22,18)

---△--- Nivolumab (események: 85/117), medián és 95%-os CI: 2,83 (2,76; 5,62)

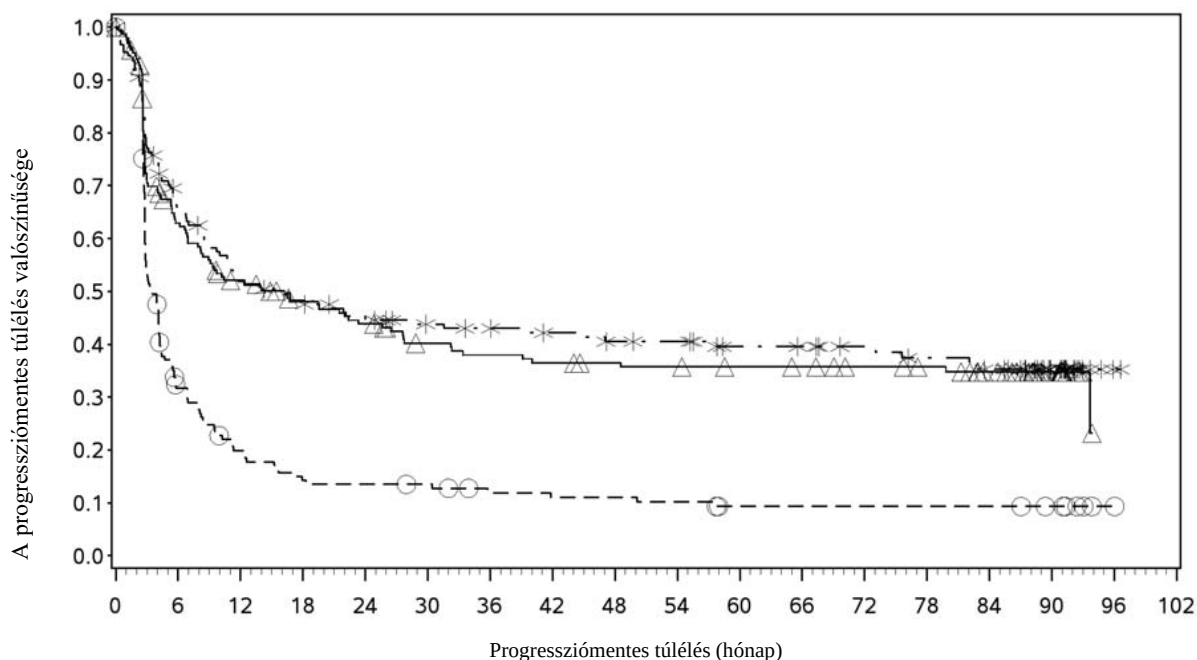
---○--- Ipilimumab (események: 94/113), medián és 95%-os CI: 2,73 (2,66; 2,83)

Nivolumab+ipilimumab vs. ipilimumab – relatív hazard és 95%-os CI: 0,39 (0,28; 0,53)

Nivolumab vs. ipilimumab – relatív hazard és 95%-os CI: 0,59 (0,44; 0,79)

Nivolumab+ipilimumab vs. nivolumab – relatív hazard és 95%-os CI: 0,66 (0,48; 0,90)

PD-L1 expresszió $\geq 1\%$



A kockázatnak kitett betegek száma

Nivolumab + ipilimumab	155	93	73	67	60	55	53	50	47	46	41	40	37	34	31	17	1	-
Nivolumab	171	99	79	69	63	54	51	49	47	46	44	43	40	38	32	14	0	-
Ipilimumab	164	46	28	20	19	18	14	13	13	12	9	9	9	9	9	7	1	-

---*--- Nivolumab+ipilimumab (események: 90/155), medián és 95%-os CI: 16,13 (8,90; 45,08)

---△--- Nivolumab (események: 102/171), medián és 95%-os CI: 16,20 (8,11; 27,60)

---○--- Ipilimumab (események: 137/164), medián és 95%-os CI: 3,48 (2,83; 4,17)

Nivolumab + ipilimumab vs. ipilimumab – relatív házárd és 95%-os CI: 0,42 (0,32; 0,55)

Nivolumab vs. ipilimumab – relatív házárd és 95%-os CI: 0,45 (0,35; 0,59)

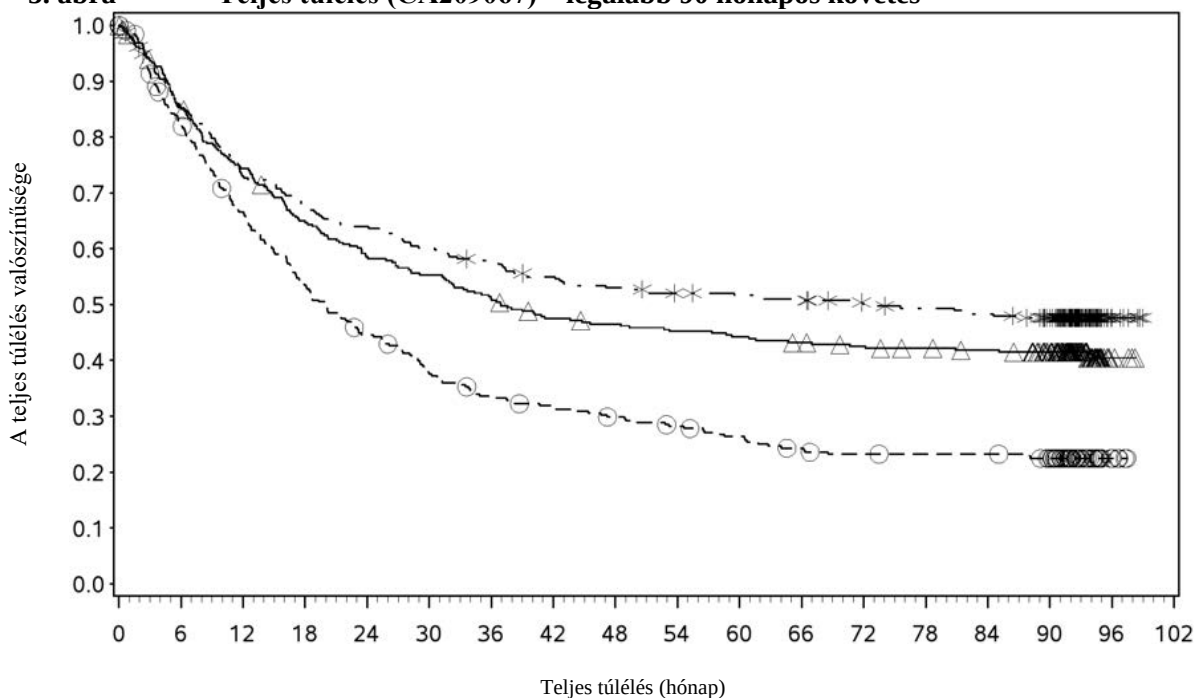
Nivolumab+ipilimumab vs. nivolumab – relatív házárd és 95%-os CI: 0,92 (0,69; 1,22)

Az OS (elsődleges) elemzésére akkor került sor, amikor minden betegnél legalább 28 hónapig zajlott a követés. A medián OS-t a nivolumab-csoportban nem érték el a 28. hónapban, szemben az ipilimumab-csoport 19,98 hónapjával (relatív házárd = 0,63, 98%-os CI: 0,48; 0,81; p-érték: < 0,0001). A medián OS-t az ipilimumabbal kombinált nivolumab-csoportban nem érték el, az ipilimumab csoporttal összehasonlítva (relatív házárd = 0,55, 98%-os CI: 0,42; 0,72; p-érték: < 0,0001)

A legalább 90 hónapos minimális követési idő elérésekor elvégzett további leíró elemzés során kapott OS-eredmények az eredeti, elsődleges elemzéssel összhangban álló kimeneteket mutatnak. Az ebből a követéses elemzésből származó OS-eredményeket az 5. ábra (összes randomizált beteg), a 6. és 7. ábra (a tumor PD-L1 5%-os és 1%-os határértékénél) ismerteti.

Az OS elemzését nem korrigálták a később kapott terápiákra nézve. Későbbi szisztémás kezelést a betegek 36,0%-a, 49,1%-a és 66,3%-a kapott sorrendben a kombinációval, a nivolumab-monoterápiával, illetve az ipilimumabbal kezelt karon. Későbbi immunterápiát (beleértve az anti-PD1-terápiát, anti-CTLA-4- antitestkezelést, vagy más immunterápiát is) a betegek 19,1%, 34,2% és 48,3%-a kapott sorrendben a kombinációval a nivolumab-monoterápiával, illetve az ipilimumabbal kezelt karon.

5. ábra Teljes túlélés (CA209067) – legalább 90 hónapos követés



A kockázatnak kitett betegek száma

Nivolumab + ipilimumab																
314	265	227	210	199	187	179	169	163	158	156	153	147	144	141	129	7
Nivolumab																
316	266	231	201	181	171	158	145	141	137	134	130	126	123	120	107	4
Ipilimumab																
315	253	203	163	135	113	100	94	87	81	75	68	64	63	63	57	5

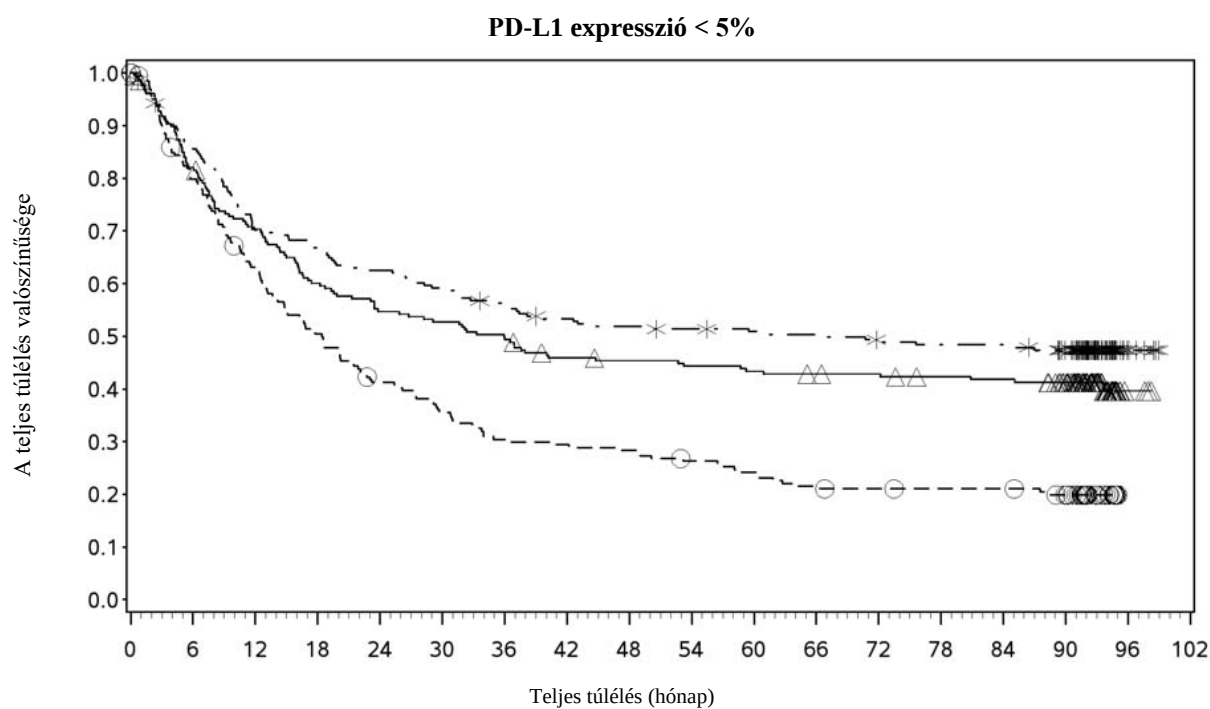
- *--- Nivolumab + ipilimumab (események: 162/314), medián és 95%-os CI: 72,08 (38,18; nem elérhető)
OS-arány és 95%-os CI a 12. hónapban: 73% (68; 78), 24. hónapban: 64% (59; 69),
36. hónapban: 58% (52; 63), 60. hónapban: 52% (46; 57) és a 90. hónapban: 48% (42; 53)
- △--- Nivolumab (események: 182/316), medián és 95%-os CI: 36,93 hónap (28,25; 58,71)
OS-arány és 95%-os CI a 12. hónapban: 74% (69; 79), 24. hónapban: 59% (53; 64),
36. hónapban: 52% (46; 57), 60. hónapban: 44% (39; 50) és a 90. hónapban: 42% (36; 47)
- Ipilimumab (események: 235/315), medián és 95%-os CI: 19,94 hónap (16,85; 24,61)
OS-arány és 95%-os CI a 12. hónapban: 67% (61; 72), 24. hónapban: 45% (39; 50),
36. hónapban: 34% (29; 39), 60. hónapban: 26% (22; 31) és a 90. hónapban: 22% (18; 27)

Nivolumab + ipilimumab vs ipilimumab – relatív házár (95%-os CI): 0,53 (0,44; 0,65)

Nivolumab vs ipilimumab – relatív házár (95%-os CI): 0,63 (0,52; 0,77)

Nivolumab+ipilimumab vs nivolumab – relatív házár (95%-os CI): 0,84 (0,68; 1,04)

6. ábra: Teljes túlélés a PD-L1-expresszió szerinti 5%-os határértéknél (CA209067) – legalább 90 hónapos követés



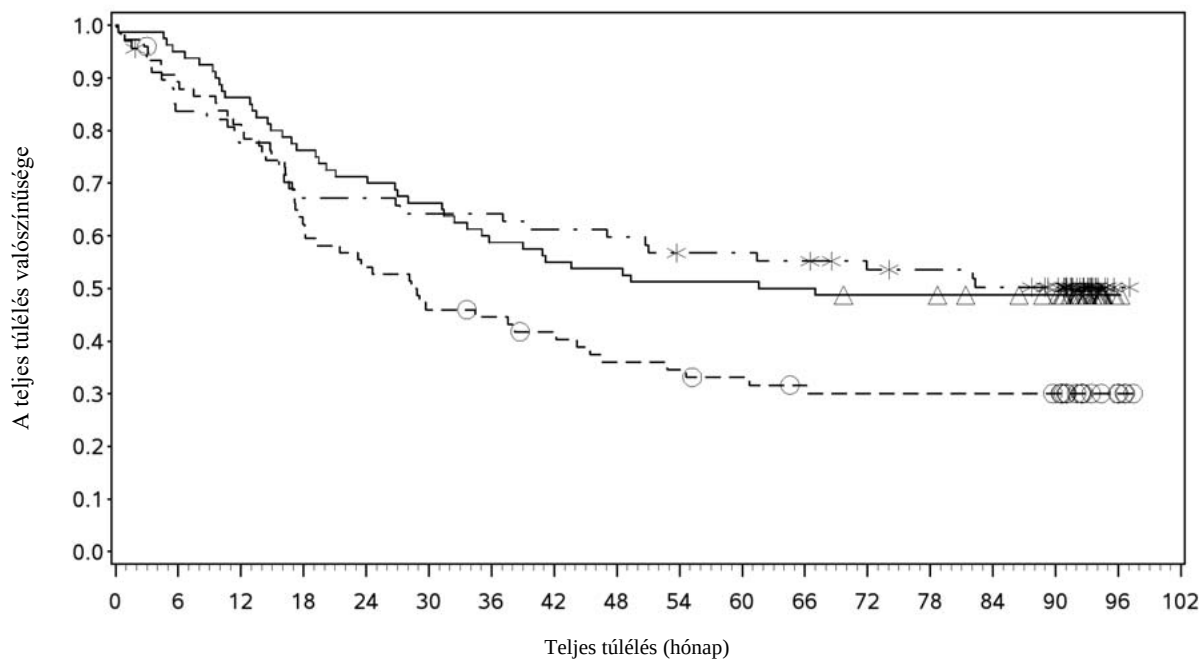
A kockázatnak kitett betegek száma

Nivolumab + ipilimumab															
210	178	146	139	130	123	116	109	106	104	102	100	98	96	96	88
Nivolumab															
208	169	144	123	112	108	102	92	90	88	86	84	83	80	79	70
Ipilimumab															
202	158	124	99	80	69	59	57	55	50	46	41	39	38	38	33

---*--- Nivolumab + ipilimumab (események: 109/210), medián és 95%-os CI: 65,94 (32,72; nem elérhető)
 ---△--- Nivolumab (események: 121/208), medián és 95%-os CI: 35,94 hónap (23,06; 60,91)
 ---○--- Ipilimumab (események: 157/202), medián és 95%-os CI: 18,40 hónap (13,70; 22,51)

Nivolumab+ipilimumab vs. ipilimumab - relatív házárd (95%-os CI): 0,51 (0,40; 0,66)
 Nivolumab vs. ipilimumab - relatív házárd (95%-os CI): 0,62 (0,49; 0,79)
 Nivolumab+ipilimumab vs. nivolumab - relatív házárd (95%-os CI): 0,83 (0,64; 1,07)

PD-L1 expresszió ≥ 5



A kockázatnak kitett betegek száma

Nivolumab + ipilimumab																
68	56	52	45	45	43	43	41	40	37	37	36	33	32	30	27	1
Nivolumab																
80	76	69	61	57	53	47	44	43	41	41	40	38	38	36	33	1
Ipilimumab																
75	66	60	46	40	34	32	29	25	24	22	20	19	19	19	18	4

---*--- Nivolumab + ipilimumab (események: 33/68), medián és 95%-os CI: nem elérhető (39,06; nem elérhető)

---△--- Nivolumab (események: 41/80), medián és 95%-os CI: 64,28 (33,64; nem elérhető)

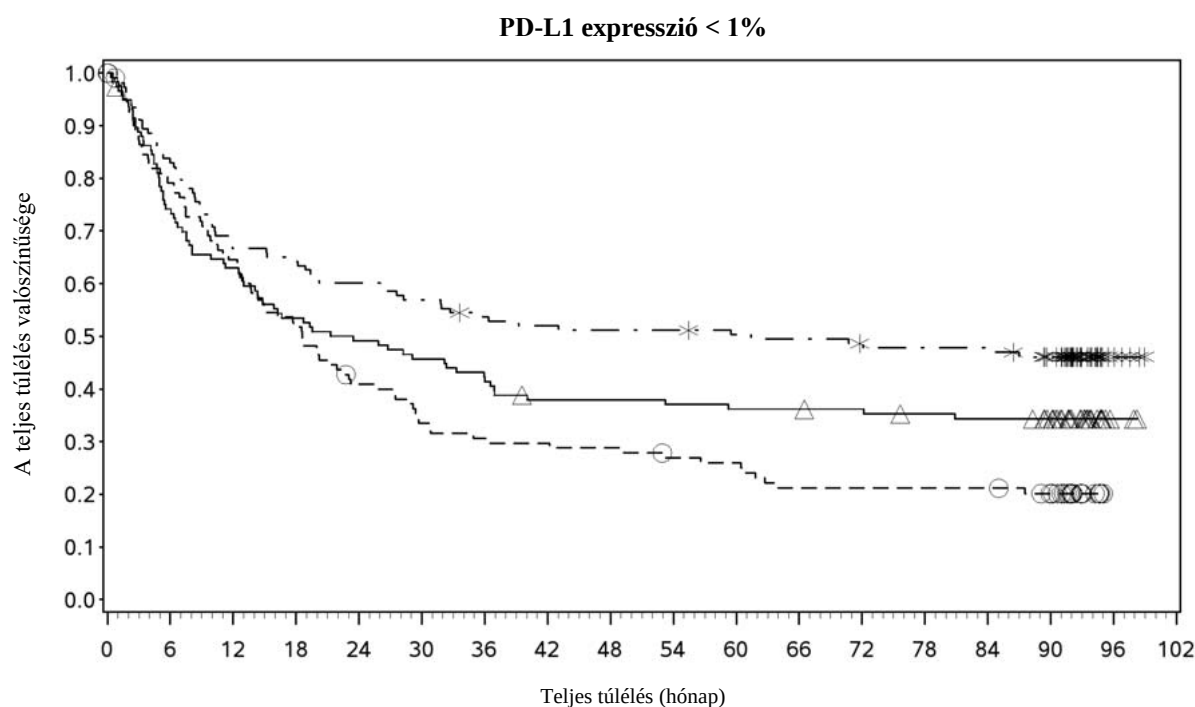
---○--- Ipilimumab (események: 51/75), medián és 95%-os CI: 28,88 hónap (18,10; 44,16)

Nivolumab+ipilimumab vs. ipilimumab - relatív hazard (95%-os CI): 0,61 (0,39; 0,94)

Nivolumab vs. ipilimumab - relatív hazard (95%-os CI): 0,61 (0,41; 0,93)

Nivolumab+ipilimumab vs. nivolumab - relatív hazard (95%-os CI): 0,99 (0,63; 1,57)

7. ábra: Teljes túlélés a PD-L1 expresszió szerinti 1%-os határértéknél (CA209067) – legalább 90 hónapos követés



A kockázatnak kitett betegek száma

Nivolumab + ipilimumab																	
123	102	82	79	74	70	65	63	62	62	62	60	59	57	56	50	5	-
Nivolumab																	
117	86	73	62	57	53	49	43	43	42	41	41	40	38	37	33	2	-
Ipilimumab																	
113	87	71	57	44	36	33	32	31	28	27	22	22	22	22	18	0	-

---*--- Nivolumab+ipilimumab (események: 66/123), medián és 95%-os CI: 61,44 (26,45; nem elérhető)

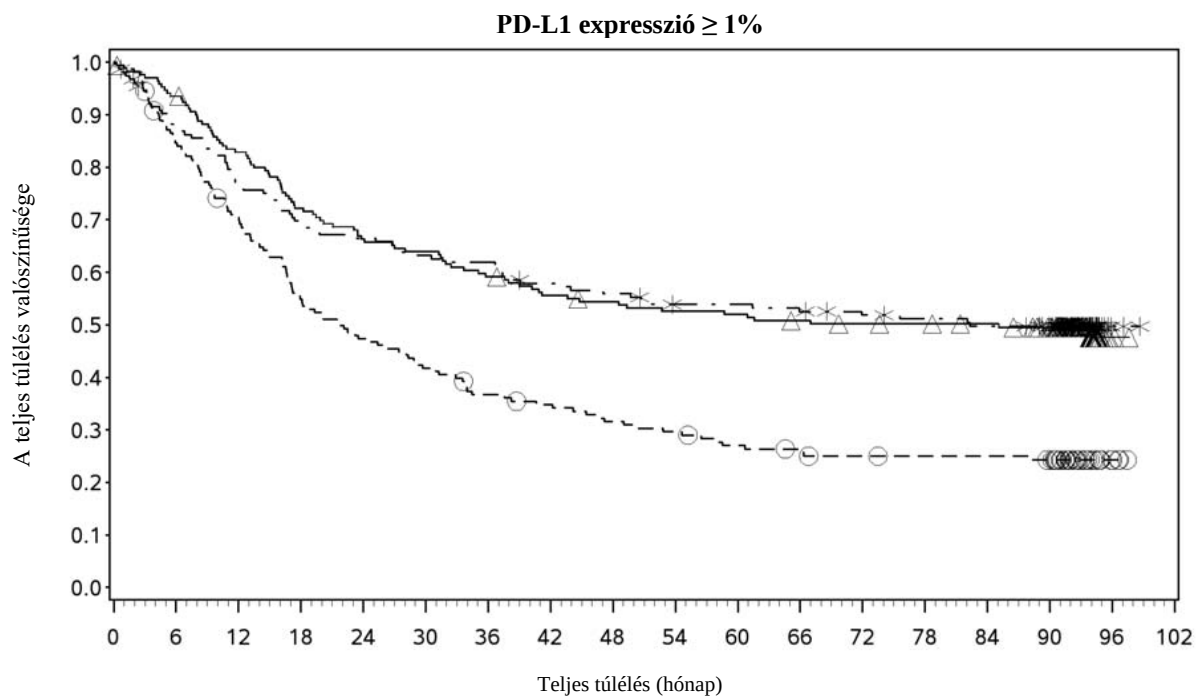
---△--- Nivolumab (események: 76/117), medián és 95%-os CI: 23,46 hónap (13,01; 36,53)

---○--- Ipilimumab (események: 87/113), medián és 95%-os CI: 18,56 hónap (13,67; 23,20)

Nivolumab+ipilimumab vs. ipilimumab - relatív házár (95%-os CI): 0,55 (0,40; 0,76)

Nivolumab vs. ipilimumab - relatív házár (95%-os CI): 0,77 (0,57; 1,05)

Nivolumab+ipilimumab vs. nivolumab - relatív házár (95%-os CI): 0,71 (0,51; 0,99)



A kockázatnak kitett betegek száma

Nivolumab+ipilimumab																	
155	132	116	105	101	96	94	87	84	79	79	77	74	72	70	65	2	-
Nivolumab																	
171	159	140	122	112	108	100	93	90	87	86	83	81	80	78	70	2	-
Ipilimumab																	
164	137	113	88	76	67	58	54	49	46	41	39	36	35	35	33	4	-

---*--- Nivolumab + ipilimumab (események: 76/155), medián és 95%-os CI: 82,30 (39,06; nem elérhető)

---△--- Nivolumab (események: 86/171), medián és 95%-os CI: 85,09 hónap (39,00; nem elérhető)

---○--- Ipilimumab (események: 121/164), medián és 95%-os CI: 21,49 hónap (16,85; 29,08)

Nivolumab+ipilimumab vs. ipilimumab - relatív házárd (95%-os CI): 0,52 (0,39; 0,70)

Nivolumab vs. ipilimumab - relatív házárd (95%-os CI): 0,52 (0,39; 0,69)

Nivolumab+ipilimumab vs. nivolumab - relatív házárd (95%-os CI): 1,01 (0,74; 1,37)

Az ORR elemzése esetén a minimális követési idő 90 hónap volt. A válaszokat a 8. táblázat foglalja össze.

8. táblázat: Objektív válasz (CA209067)

	nivolumab + ipilimumab (n = 314)	nivolumab (n = 316)	ipilimumab (n = 315)
Objektív válasz	183 (58%)	142 (45%)	60 (19%)
(95%-os CI)	(52,6; 63,8)	(39,4; 50,6)	(14,9; 23,8)
Esélyhányados (versus ipilimumab)	6,35	3,5	
(95%-os CI)	(4,38; 9,22)	(2,49; 5,16)	
Teljes remisszió (CR)	71 (23%)	59 (19%)	19 (6%)
Részleges remisszió (PR)	112 (36%)	83 (26%)	41 (13%)
Stabil betegség (SD)	38 (12%)	29 (9%)	69 (22%)
A válaszreakció időtartama			
Medián (tartomány), hónap	nem elérhető (69,1-nem elérhető)	90,8 (45,7-nem elérhető)	19,3 (8,8-47,4)
Legalább 12 hónapos időtartam aránya	68%	73%	44%
Legalább 24 hónapos időtartam aránya	58%	63%	30%
Objektív válaszadási arány (95%-os CI) a tumor PD-L1 expresszió szerint			
< 5%	56% (48,7; 62,5) n = 210	43% (36; 49,8) n = 208	18% (12; 8; 23,8) n = 202
≥ 5%	72% (59,9; 82,3) n = 68	59% (47,2; 69,6) n = 80	21% (12,7; 32,3) n = 75
< 1%	54% (44,4; 62,7) n = 123	36% (27,2; 45,3) n = 117	18% (11,2; 26,0) n = 113
≥ 1%	65% (56,4; 72) n = 155	55% (47,2; 62,6) n = 171	20% (13,7; 26,4) n = 164

A progressziómentes túlélésben és a teljes túlélésben jelentős előnyt és nagyobb objektív válaszadási arányt mutattak ki mindkét nivolumabot kapó karon az ipilimumabot önmagában kapókkal összehasonlítva. A 18 hónapos követés során megfigyelt progressziómentes túlélés, valamint a 28 hónapos követéskor észlelt objektív válaszadási arány és a teljes túlélés eredményeit konzisztensen igazolták a betegek al csoportjaiban, beleértve a kiindulási ECOG-teljesítményszintet, a BRAF-státust, az M stádiumot, az életkort, az anamnézisben szereplő agyi metastasisokat és a kiindulási laktát-dehidrogenáz-szintet. Ez a megfigyelés a legalább 90 hónapos követési idővel kapott OS eredményekben is fennmaradt.

A kombináció alkalmazását mellékhatás miatt abbahagyó 131 betegnél az objektív válaszadási arány a 28 hónapos követés után 71% (93/131) volt, a betegek 20%-a (26/131) ért el teljes remissziót, és a medián OS-t nem érték el.

Mindkét nivolumabot alkalmazó kezelési karon nagyobb objektív válaszadási arányt igazoltak, mint az ipilimumab esetén, függetlenül a PD-L1-expressziós szinttől. 90 hónapos követés után az objektív válaszadási arányok a daganatok összes PD-L1-expressziós szintjén magasabbak voltak az ipilimumab és a nivolumab kombinációjának alkalmazásakor, mint a monoterápiában alkalmazott nivolumab esetén (8. táblázat), a teljes remisszióknak megfelelő legjobb összesített válasz jobb túlélési aránnyal függött össze.

90 hónapos követés után a tumor ≥ 5% PD-L1-expressziós szintet mutató betegeknél a terápiás válasz medián időtartama 78,19 hónap volt a kombinációt kapó karon (tartomány: 18,07–nem elérhető), 77,21 hónap volt a monoterápiában alkalmazott nivolumabot kapó karon (tartomány: 26,25–nem elérhető), és 31,28 hónap volt az ipilimumabot kapó karon (tartomány: 6,08–nem elérhető). A tumor < 5% PD-L1-expressziós szintjén a terápiás válasz medián időtartamát nem érték el.

(tartomány: 61,93–nem elérhető) a kombinációt kapó karon, 90,84 hónap volt a nivolumab monoterápiás karon (tartomány: 50,43–nem elérhető), és 19,25 hónap (tartomány: 5,32–47,44) volt az ipilimumab monoterápiás karon.

A PD-L1-expresszió szintjének egyértelmű határértékét nem lehet megbízhatóan megállapítani a tumorválaszra, a progressziómentes túlélésre és a teljes túlélésre vonatkozó releváns végpontok szempontjából. A feltáró, többváltozós elemzések eredményei egyéb beteg- és tumorjellemzőket azonosítottak (ECOG-teljesítménystátusz, M stádium, kiindulási LDH, BRAF mutációs státusz, PD-L1 státusz és nem), amelyek hozzájárulhatnak a túlélési kimenetelhez.

Hatásosság BRAF-státusz szerint:

Az ipilimumabbal kombinált nivolumabot kapó kezelési karba randomizált BRAF V600-mutáció-pozitív és BRAF vad típusú betegeknek a progressziómentes túlélés mediánja 90 hónapos követés után sorrendben 16,76 hónap (95%-os CI: 8,28; 32,0), illetve 11,7 hónap (95%-os CI: 7,0; 19,32) volt, míg a nivolumab-monoterápiával kezelt karon a medián PFS 5,6 hónap (95%-os CI: 2,79; 9,46), illetve 8,18 hónap (95%-os CI: 5,13; 19,55) volt. Az ipilimumabot monoterápiában kapó kezelési karba randomizált BRAF V600-mutáció-pozitív és BRAF vad típusú betegeknek a PFS mediánja sorrendben 3,09 hónap (95%-os CI: 2,79; 5,19), illetve 2,83 hónap (95%-os CI: 2,76; 3,06) volt.

Az ipilimumabbal kombinált nivolumabra randomizált BRAF V600-mutáció-pozitív és BRAF vad típusú betegeknek 90 hónapos követés után az objektív válaszadási arány sorrendben 67,0% (95%-os CI: 57,0; 75,9; n = 103) és 54,0% (95%-os CI: 47,1; 60,9; n = 211) volt, míg a nivolumabot monoterápiában kapó karon az objektív válaszadási arány sorrendben 37,87% (95%-os CI: 28,2; 48,1; n = 98) és 48,2% (95%-os CI: 41,4; 55,0; n = 218) volt. Az ipilimumabot monoterápiában kapó kezelési karba randomizált BRAF V600-mutáció-pozitív és BRAF vad típusú betegeknek az objektív válaszadási arány 23,0% (95%-os CI: 15,2; 32,5 n = 100) és 17,2% (95%-os CI: 12,4; 22,9 n = 215) volt.

90 hónapos követési idő után a medián teljes túlélést a BRAF V600-mutáció-pozitív betegeknek a kombinációs karon nem érték el, és 45,5 hónap volt a nivolumab monoterápiás karon. A medián teljes túlélés a BRAF V600-mutáció-pozitív betegeknek az ipilimumab monoterápiás karon 24,6 hónap volt. A BRAF vad típusú betegeknek a medián teljes túlélés 39,06 hónap volt a kombinációs karon, 34,37 hónap a nivolumab monoterápiás karon és 18,5 hónap az ipilimumab monoterápiás karon. A teljes túlélésre vonatkozó relatív hazard az ipilimumabbal kombinált nivolumab és a nivolumab-monoterápia összehasonlításában 0,66 (95%-os CI: 0,44; 0,98) volt a BRAF V600-mutáció-pozitív betegeknek és 0,95 (95%-os CI: 0,74; 1,22) volt a BRAF vad típusú betegeknek.

Intravénás gyógyszerforma

Az ipilimumabbal kombinált nivolumab és az ipilimumab randomizált, II. fázisú vizsgálata (CA209069)

A CA209069 randomizált, II. fázisú, kettős vak vizsgálatban az ipilimumab és nivolumab kombinációját, valamint az önmagában alkalmazott ipilimumabot hasonlították össze 142, előrehaladott (nem reszekábilis vagy metasztatikus) melanomában szenvedő betegnek, a CA209067 vizsgálathoz hasonló bevásztási feltételek, és a BRAF vad típusú melanomában szenvedő betegeken (a betegek 77%-a) végzett elsődleges elemzés figyelembevételével. A vizsgáló értékelése szerinti objektív válaszadási arány 61% (95%-os CI: 48,9; 72,4) volt a kombinációt kapó karon (n = 72) szemben az ipilimumab karon (n = 37) tapasztalt 11%-kal (95%-os CI: 3,0; 25,4). A 2 és 3 éves becsült teljes túlélési ráta a kombinációt kapó karon (n = 73) sorrendben 68% (95%-os CI: 56; 78) és 61% (95%-os CI: 49; 71) volt, és az ipilimumab-karon (n = 37) sorrendben 53% (95%-os CI: 36; 68) és 44% (95%-os CI: 28; 60) volt.

Melanoma adjuváns kezelése

Intravénás gyógyszerforma

Nivolumab vs. placebo randomizált III. fázisú vizsgálat (CA20976K)

A teljes melanomareszekción átesett betegek kezelésére monoterápiában adott 480 mg nivolumab biztonságosságát és hatásosságát egy III. fázisú, randomizált, kettős vak vizsgálatban (CA20976K) értékelték. A vizsgálatban olyan 0-ás vagy 1-es ECOG-teljesítménystátuszú betegek vettek részt, akik szövettani vizsgálattal igazolt, az American Joint Committee on Cancer (AJCC) fokozati rendszerének 8. kiadása alapján IIB vagy IIC stádiumú melanomáját műtéti úton teljesen reszekálták. Beválasztási feltétel volt a primer melanoma teljes reszekciója negatív szélekkel és a randomizáció előtt 12 héten belül végzett, negatív eredményű sentinel nyirokcsomó-biopszia. A betegek a tumor PD-L1-státuszától függetlenül vonták be. A vizsgálatból kizárták azokat a betegeket, akik ocularis/uvealis vagy nyálkahártya-melanomában szenvedtek, akiknek aktív autoimmun-betegségük volt, kortikoszteroiddal (napi ≥ 10 mg prednizon vagy azzal egyenértékű gyógyszer) vagy más immunszuppresszív gyógyszerrel való szisztémás kezelést igénylő bármilyen betegségük volt, illetve akik korábban melanoma-terápiában részesültek, kivéve a műtéti eljárást.

Összesen 790 beteget randomizáltak (2:1 arányban), akik vagy 480 mg, intravénásan 30 perc alatt beadott nivolumabot kaptak minden 4. héten ($n = 526$) vagy placebót ($n = 264$), legfeljebb 1 éven keresztül vagy a betegség kiújulásáig, illetve elfogadhatatlan toxicitás jelentkezéséig. A randomizációt az AJCC fokozati rendszer 8. kiadásának T-kategóriája (T3b vs. T4a vs. T4b) alapján stratifikálták. A tumor értékelését az 1–3. évben 26 hetente és a 3–5. évben 52 hetente végezték. Az elsődleges hatásossági végpont a kiújulásmentes túlélés (recurrence-free survival, RFS) volt. A vizsgálóorvos által értékelt RFS-t úgy definiálták, mint a randomizáció és az első kiújulás (lokális, regionális vagy távoli metastasis), új primer melanoma jelentkezése vagy a bármilyen okból bekövetkező halálozás között eltelt idő, bármelyik is következik be előbb. A másodlagos végpontok között volt a teljes túlélés (overall survival, OS) és a távoli metasztázismentes túlélés (distant metastasis-free survival, DMFS).

A kiindulási betegjellemzők általában kiegyensúlyozottak voltak a két csoport között. A medián életkor 62 év volt (tartomány: 19–92), a betegek 61%-a férfi és 98%-a fehérbőrű volt. A kiindulási ECOG teljesítménystátusz-pontszám 0 (94%) vagy 1 (6%) volt. Hatvan százaléknál volt IIB stádiumú és 40%-nál IIC stádiumú betegség.

Az elsődleges, előre meghatározott, időközi elemzéskor (legalább 7,8 hónapos utánkövetés) az RFS statisztikailag szignifikáns javulását igazolták a nivolumab-kezelés esetén a placebóval összehasonlítva (relatív hazard = 0,42; 95%-os CI: 0,30; 0,59; $p < 0,0001$). Az RFS egy aktualizált leíró elemzéskor (minimum 15,6 hónapos utánkövetési idő) a nivolumab-kezelés mellett továbbra is javult az RFS (relatív hazard = 0,53; 95%-os CI: 0,40; 0,71). Az OS még nem volt értékelhető. Az RFS egy további leíró elemzéskor (minimum 26,9 hónapos utánkövetési idő) a nivolumab-kezelés mellett továbbra is javult az RFS (relatív hazard = 0,62; 95%-os CI: 0,47–0,80). A medián utánkövetési idő a nivolumab-kar esetében 34,25 hónap, a placebo-kar esetében pedig 33,92 hónap volt. A kimenetelek összhangban voltak a hivatalos időközi elemzéssel. A 15,6 hónapos minimális utánkövetési idő után végzett elemzések eredményeit a 9. táblázat és a 8. ábra szemlélteti.

9. táblázat: Hatásossági eredmények (CA20976K)

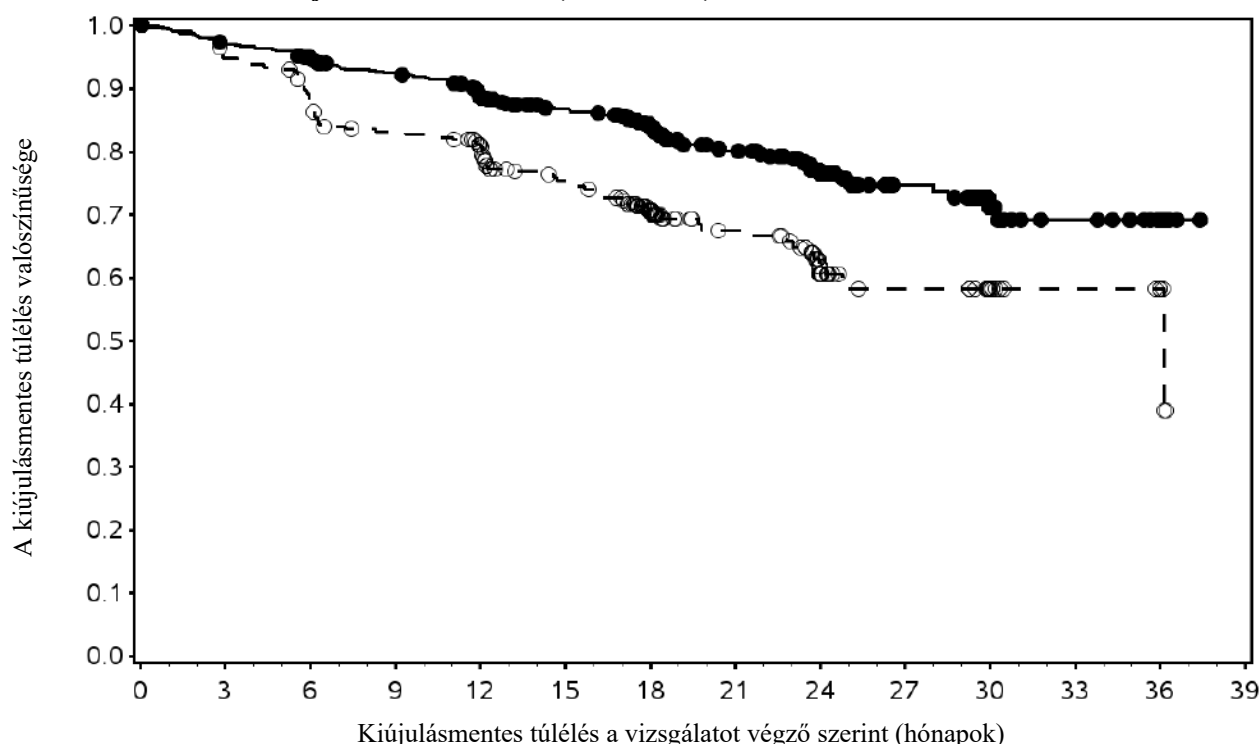
	nivolumab (n = 526)	placebo (n = 264)
Kiújulásmentes túlélés – legalább 15,6 hónapos követés esetén		
Kiújulásmentes túlélés		
Események	102 (19,4%)	84 (31,8%)
Relatív hazard ^a		0,53
95%-os CI		(0,40; 0,71)
Medián (95%-os CI), hónap	Nem került eléérésre	36,14 (24,77; nem került eléérésre)
Arány (95%-os CI) a	88,8 (85,6; 91,2)	81,1 (75,7; 85,4)
12. hónapban ^b		
Arány (95%-os CI) a	83,9 (80,3; 86,9)	70,7 (64,5; 76,1)
18. hónapban ^b		

^a Stratifikált Cox-féle arányos hazard modell alapján.

^b Kaplan-Meier-bebecslések alapján.

Az RFS-re vonatkozó előny mértéke az alcsoportok (beleértve a betegségstádiumokat, T-kategóriákat és a kort) között konzisztens volt.

8. ábra: Kiújulásmentes túlélés (CA20976K)



A kockázatnak kitett betegek száma

Nivolumab	526	492	474	456	422	386	291	210	122	74	40	22	13	0
Placebo	264	244	224	208	193	165	120	77	44	25	12	7	4	0

---●--- Nivolumab (események: 102/526), medián és 95%-os CI: Nem került eléérésre

---○--- Placebo (események: 84/264), medián és 95%-os CI: 36,14 (24,77; nem került eléérésre)

Nivolumab vs. Placebo – HR (95%-os CI): 0,53 (0,40; 0,71)

A 2023. február 21-i adatbáziszarás alapján; minimális utánkövetési idő 15,6 hónap

A PD-L1-tumorexpresszió adatai 302/790 (38,2%) randomizált beteg esetében álltak rendelkezésre (36,3% a nivolumab-karon és 42,0% a placebo karon), mivel a PD-L1 expresszió nem volt stratifikációs faktor a randomizálás során. A kiújulásmentes túlélés (RFS) PD-L1 expresszió alapján végzett feltáró elemzése az alábbi relatív kockázat- (HR) értékeket eredményezte a placebohoz

viszonyított nivolumab-terápiára vonatkozóan: 0,43 (95%-os CI: 0,22; 0,84) azoknál a betegeknek (N = 167), akiknél a PD-L1 expresszió $\geq 1\%$ volt; 0,82 (95%-os CI: 0,44; 1,54) azoknál a betegeknek (N = 135), akiknél a PD-L1 expresszió $< 1\%$ volt; és 0,50 (95%-os CI: 0,34; 0,73) azoknál a betegeknek (N = 488), akiknél a PD-L1 expresszió bizonytalan volt/nem jelentették/nem volt értékelhető.

Intravénás gyógyszerforma

A nivolumab és 10 mg/ttkg ipilimumab III. fázisú, randomizált összehasonlító vizsgálata (CA209238)

A teljesen reszekált melanómában szenvedő betegek kezelésére monoterápiában adott 3 mg/ttkg nivolumab biztonságosságát és hatásosságát egy III. fázisú, randomizált, kettős vak vizsgálatban (CA209238) értékelték. A vizsgálatban műtéti úton teljesen reszekált, szövettani vizsgálattal igazolt, az American Joint Committee on Cancer (AJCC) fokozati rendszerének 7. kiadása alapján IIIB/C. vagy IV. stádiumú melanómában szenvedő és 0-ás vagy 1-es ECOG-teljesítményszűzű felnőttek vettek részt. Az AJCC 8. kiadása szerint ez azoknak a betegeknek felel meg, akiknél nyirokcsomó érintettség vagy metastasisok vannak. A betegek a tumor PD-L1 státuszától függetlenül beválogatásra kerültek. Azokat a betegeket, akiknek korábban autoimmun betegségük, illetve szisztémás kortikoszteroidokkal (naponta ≥ 10 mg vagy azzal egyenértékű prednizon) vagy más immunszuppresszív szerekekkel való kezelésre szoruló betegségük volt, valamint azokat a betegeket, akik előzőleg melanoma kezelésben részesültek (azok kivételével, akik műtéten estek át, a központi idegrendszeri léziók idegsebészeti reszekcióját követően adjuváns sugárterápiában részesültek és a korábbi adjuváns interferon-kezelést a randomizálást megelőzően legalább 6 hónappal befejezték), illetve anti-PD-1, anti-PD-L1, anti-PD-L2, anti-CD137 vagy anti CTLA-4 antitest-terápiát kaptak (beleértve az ipilimumabot és más, a T-sejt kostimulációs és ellenőrzőpont útvonalakat célzó antitestet vagy készítményt), kizárták a vizsgálatból.

Összesen 906 beteget randomizáltak, akik vagy 3 mg/ttkg nivolumabot kaptak minden 2. héten (n = 453), vagy 10 mg/ttkg ipilimumabot (n = 453), minden 3. héten az első 4 dózis alkalmával, majd a 24. héttől kezdődően minden 12. héten, legfeljebb 1 éven át. A randomizációt a tumor PD-L1 expressziós státusza ($\geq 5\%$ versus $< 5\%$ /nem meghatározható) és a betegség AJCC fokozati rendszer szerinti stádiuma alapján stratifikálták. A tumor értékelését az első 2 évben 12 hetente, majd azt követően 6 havonta végezték. Az elsődleges végpont a kiújulásmentes túlélés (recurrence-free survival, RFS) volt. A vizsgálóorvos által értékelt RFS-t úgy definiálták, mint a randomizálás és az első kiújulás (lokális, regionális vagy távoli metastasis), új elsődleges melanoma jelentkezése vagy a bármilyen okból bekövetkező halálozás között eltelt idő, bármelyik is következik be előbb.

A kiindulási jellemzők általában kiegyensúlyozottak voltak a két csoport között. A medián életkor 55 év volt (tartomány: 18–86), 58%-uk férfi és 95%-uk fehérbőrű volt. A kiindulási ECOG teljesítmény-státusz pontszám 0 (90%) vagy 1 (10%) volt. A betegek többségénél a betegség az AJCC szerinti III. (81%) vagy IV. (19%) stádiumú volt. A betegek 48%-ának makroszkópos nyirokcsomó-elváltozásai voltak, 32%-ánál pedig a daganat kifeléelyesedett. A betegek 42%-a BRAF V600 mutáció pozitív volt, 45%-a BRAF vad típusú melanómában szenvedett, és 13%-uknál a BRAF-státusz ismeretlen volt. A tumor PD-L1 expressziója $\geq 5\%$ a betegek 34%-ánál és 62%-uknál $< 5\%$ volt a klinikai vizsgálati assay alapján. A mérhető tumor PD-L1 expresszióval rendelkező betegek esetén a betegek eloszlása kiegyensúlyozott volt a kezelési csoportok között. A tumor PD-L1-expresszióját PD-L1 IHC 28-8 pharmDx vizsgálattal határozták meg.

Az elsődleges, előre meghatározott, időközi elemzéskor (legalább 18 hónapos követés) az RFS statisztikailag szignifikáns javulását igazolták a nivolumab esetén az ipilimumabbal összehasonlítva (relatív házárd = 0,65; 97,56%-os CI: 0,51; 0,83; stratifikált logrank $p < 0,0001$). Az RFS egy aktualizált leíró elemzéskor, ahol minimum 24 hónapos volt az utánkövetési idő, az RFS javulását igazolták (relatív házárd = 0,66; 95%-os CI: 0,54; 0,81; $p < 0,0001$) és az OS még nem volt értékelhető. A minimum 36 hónapos utánkövetési idő (RFS előre meghatározott végleges elemzése) és a minimum 48 hónapos utánkövetési idő (OS előre meghatározott végleges elemzése) esetén kapott hatásossági eredményeket a 10. táblázat és a 9. és a 10. ábra mutatja be (minden randomizált populációra vonatkozóan).

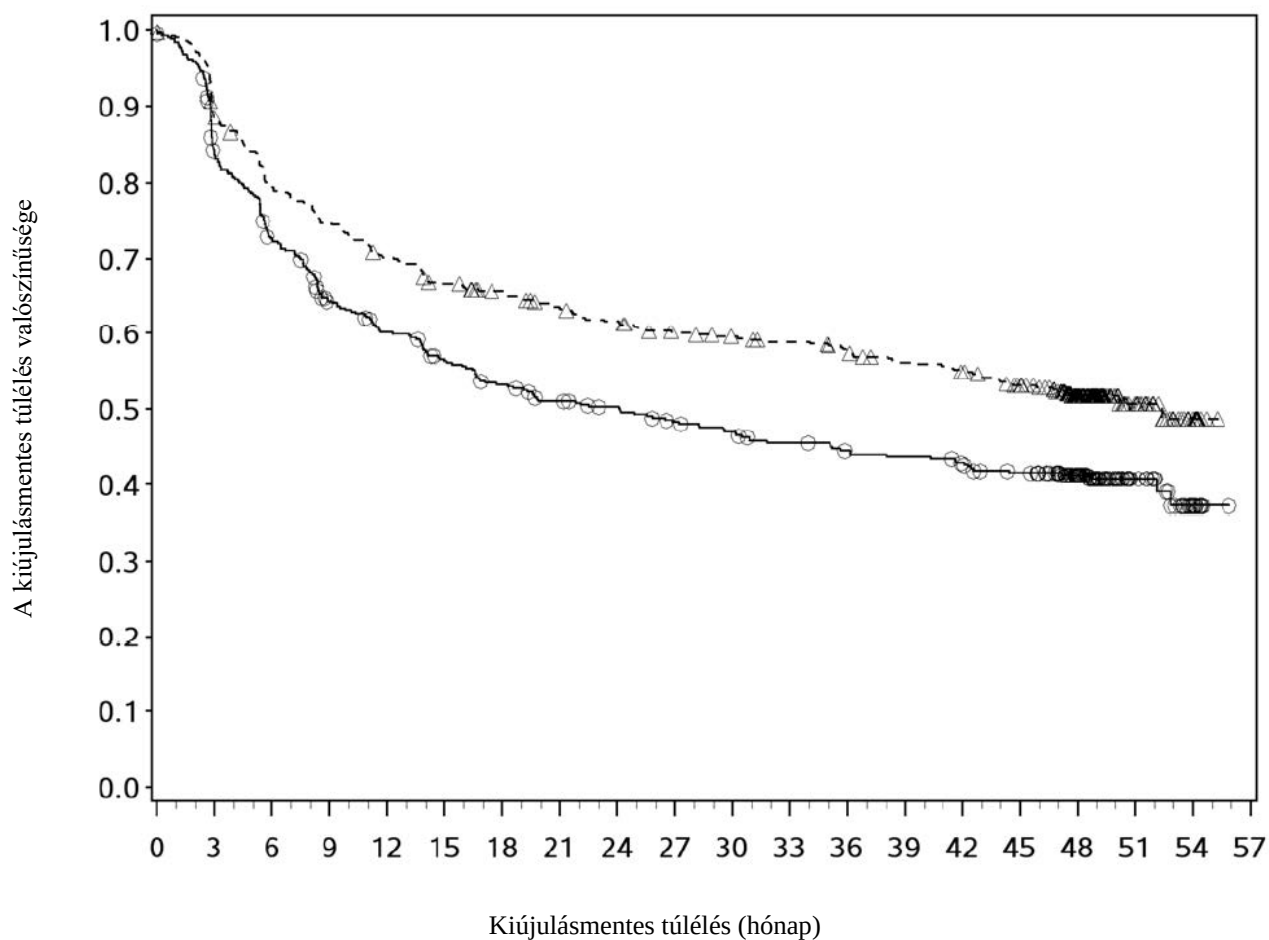
10. táblázat: Hatásossági eredmények (CA209238)

	nivolumab (n = 453)	ipilimumab 10 mg/ttkg (n = 453)
Végleges előre meghatározott elemzés		
Kiújulásmentes túlélés – legalább 36 hónapos követés esetén		
Események	188 (41,5%)	239 (52,8%)
Relatív hazard ^a		0,68
95%-os CI		(0,56; 0,82)
p-érték		p < 0,0001
Medián (95%-os CI) hónap	Nem került eléérésre (38,67; nem került eléérésre)	24,87 (16,62; 35,12)
Kiújulásmentes túlélés – legalább 48 hónapos követés esetén		
Események	212 (46,8%)	253 (55,8%)
Relatív hazard ^a		0,71
95%-os CI		(0,60; 0,86)
Medián (95%-os CI), hónap	52,37 (42,51; nem került eléérésre)	24,08 (16,56; 35,09)
Arány (95%-os CI) a 12. hónapban	70,4 (65,9; 74,4)	60,0 (55,2; 64,5)
Arány (95%-os CI) a 18. hónapban	65,8 (61,2; 70,0)	53,0 (48,1; 57,6)
Arány (95%-os CI) a 24. hónapban	62,6 (57,9; 67,0)	50,2 (45,3; 54,8)
Arány (95%-os CI) a 36. hónapban	57,6 (52,8; 62,1)	44,4 (39,6; 49,1)
Arány (95%-os CI) a 48. hónapban	51,7 (46,8; 56,3)	41,2 (36,4; 45,9)
Végleges előre meghatározott elemzés		
Teljes túlélés (OS) – legalább 48 hónapos követés		
Események	100 (22,1%)	111 (24,5%)
Relatív hazard ^a		0,87
95,03%-os CI		(0,66; 1,14)
p-érték		0,3148
Medián (95%-os CI) hónap	Nem került eléérésre	Nem került eléérésre
Arány (95%-os CI) a 12. hónapban	96,2 (93,9; 97,6)	95,3 (92,8; 96,9)
Arány (95%-os CI) a 18. hónapban	91,9 (88,9; 94,1)	91,8 (88,8; 94,0)
Arány (95%-os CI) a 24. hónapban	88,0 (84,6; 90,7)	87,8 (84,4; 90,6)
Arány (95%-os CI) a 36. hónapban	81,7 (77,8; 85,1)	81,6 (77,6; 85,0)
Arány (95%-os CI) a 48. hónapban	77,9 (73,7; 81,5)	76,6 (72,2; 80,3)

^a Stratifikált arányossági hazard modellből származik.

Harminchat hónapos minimális utánkövetési idővel, a vizsgálat az RFS statisztikailag szignifikáns javulását igazolta a nivolumab-karba randomizált betegek esetén, a 10 mg/ttkg ipilimumabot kapó karral összehasonlítva. Az RFS-re vonatkozó előny minden alcsoportban következetesen kimutatható volt, a tumor PD-L1-expressziója, a BRAF-státusz és a betegség stádiuma szerinti csoportokban egyaránt. Negyvennyolc hónapos minimális utánkövetési idővel, a vizsgálat tovább igazolta az RFS javulását a nivolumab-karon az ipilimumab-karral összehasonlítva, amelyet a 9. ábra mutat be. Az RFS-re vonatkozó előny fennmaradt minden alcsoportban.

9. ábra: Kiújulásmentes túlélés (CA209238)



A veszélyeztetett betegek száma

Nivolumab

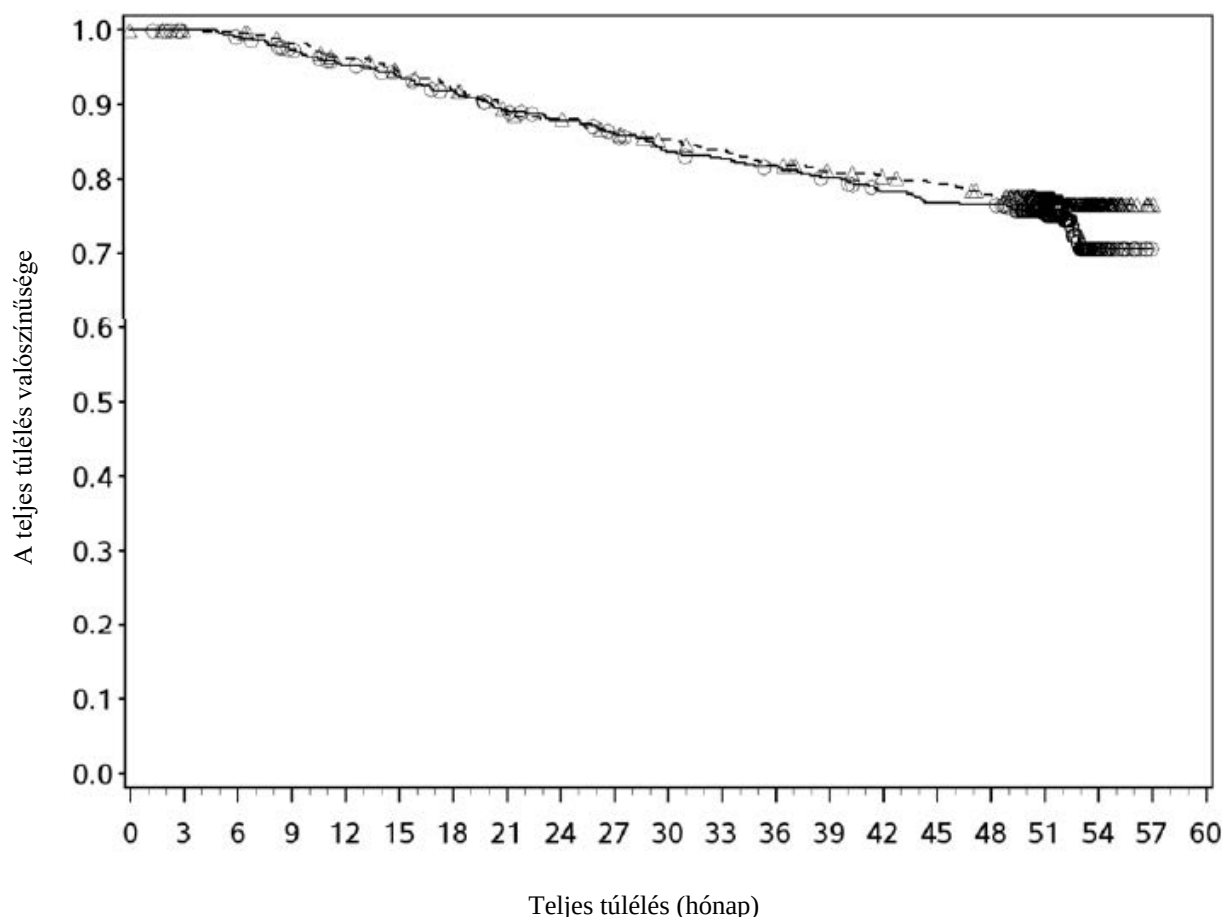
453 395 354 332 311 293 283 271 262 250 245 240 233 224 218 206 147 37 11 0

Ipilimumab

453 366 316 273 253 234 220 208 201 191 185 177 171 168 163 154 113 32 10 0

---△--- Nivolumab ---○--- Ipilimumab

10. ábra: Teljes túlélés (CA209238)



A kockázatnak kitett betegek száma

Nivolumab

453 450 447 438 427 416 405 388 383 373 366 359 350 341 337 332 324 237 45 1 0

Ipilimumab

453 447 442 430 416 407 395 382 373 363 350 345 340 333 322 316 315 218 40 0 0

---△--- Nivolumab ---○--- Ipilimumab

Negyvennyolc hónapos minimális utánkövetési idővel a medián OS-t egyik csoportban sem érték el (relatív házár = 0,87; 95,03%-os CI: 0,66; 1,14; p-érték: 0,3148); ezt a 10. ábra mutatja be. A teljes túlélésre vonatkozó adatokra zavaró hatással vannak a későbbi, hatásos rákellenes kezelések hatásai. A nivolumab-karon a betegek 33%-a, az ipilimumab-karon pedig 42%-a kapott későbbi szisztémás kezelést. Későbbi immunterápiát (beleértve az anti-PD1-terápiát, az anti-CTLA-4 kezelést, vagy egyéb immunterápiát is) a betegek 23%-a kapott a nivolumab-karon és 34%-a az ipilimumab-karon.

A nivolumab esetén az életminőség a kezelés során stabil és a kiindulási értékhez közeli maradt, amelyet olyan, érvényes és megbízható skálákkal értékelték, mint például a European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) QLQ-C30 és az EQ-5D hasznossági index és a vizuális analóg skála (VAS).

Nem kissejtes tüdőcarcinoma

A nem kissejtes tüdőcarcinoma kezelése megelőző kemoterápiát követően

Squamosus nem kissejtes tüdőcarcinoma

Intravénás gyógyszerforma

Randomizált, III. fázisú vizsgálat versus docetaxel (CA209017)

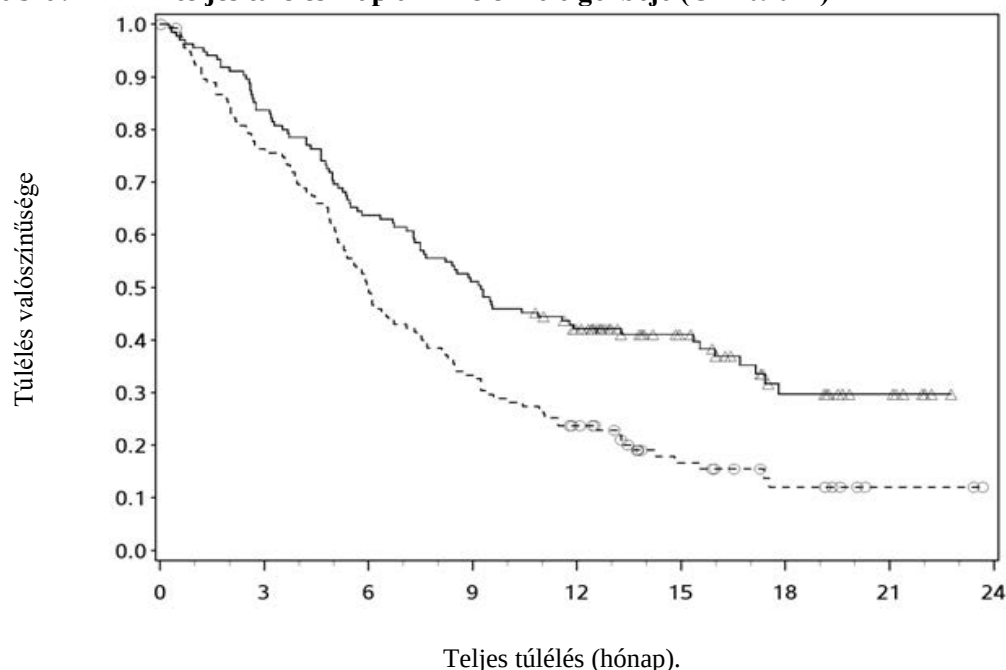
Az előrehaladott vagy metasztatizáló squamosus, nem kissejtes tüdőcarcinoma kezelésére monoterápiában adott 3 mg/ttkg nivolumab biztonságosságát és hatásosságát egy III. fázisú, randomizált, nyílt elrendezésű vizsgálatban (CA209017) értékelték. A vizsgálatban olyan betegek vettek részt (18 éves vagy idősebb), akiknél egy korábbi platinabázisú-doublet kemoterápia alatt vagy után a betegség progresszióját tapasztalták és 0-ás vagy 1-es ECOG-teljesítményszűzúak voltak. A betegek a tumor PD-L1 státuszától függetlenül beválogatásra kerültek. Az aktív autoimmun betegségben, tüneteket okozó interstitialis tüdőbetegségben szenvedő vagy aktív agyi áttétes betegeket kizárták a vizsgálatból. Az agyi metastasisokkal kezelt betegek akkor voltak beválogathatóak, ha a beválogatás előtt legalább 2 héttel neurológiai szempontból visszatértek a kiindulási szintre, és/vagy leállították őket a kortikoszteroidokról, vagy stabil vagy csökkenő, napi < 10 mg prednizon ekvivalenst kaptak.

Összesen 272 beteget randomizáltak, akik vagy 3 mg/ttkg, intravénásan 60 perc alatt beadott nivolumabot kaptak minden 2. héten (n = 135), vagy docetaxelt 75 mg/m² dózisban, minden 3. héten (n = 137). A kezelést addig folytatták, amíg kedvező klinikai hatás volt észlelhető, vagy amikortól a kezelés már nem volt tovább tolerálható. A RECIST 1.1-es verziója szerinti daganat-értékeléseket 9 héttel a randomizáció után végezték, majd azt követően 6 hetente folytatták. Az elsődleges hatásossági végpont mértéke a teljes túlélés (overall survival – OS) volt. A legfontosabb másodlagos hatásossági végpont mértéke a vizsgálatot végző által értékelt objektív válaszadási arány (objective response rate – ORR) és a progressziómentes túlélés (progression-free survival – PFS) volt. Emellett a tünetek javulását és a teljes egészségi állapotot sorrendben a tüdőrák tünetpontszámmal (Lung cancer symptom score – LCSS), az átlagos, tünetek okozta megterhelési indexszel és az EQ-5D vizuális analóg skálával (EQ-VAS) mérték.

A betegek jellemző tulajdonságai a vizsgálat megkezdésekor általában egyensúlyban voltak a két csoportban. A medián életkor 63 év volt (tartomány: 39–85) 44%-uk ≥ 65 éves és 11%-uk ≥ 75 éves volt. A betegek többsége fehérbőrű (93%) vagy férfi (76%) volt. Harmincegy százalékuknál a legutóbbi korábbi rezsimre adott legjobb válaszreakcióként progresszív betegséget jelentettek, és 45%-uk kapott nivolumabot a legutóbbi korábbi rezsimük befejezését követő 3 hónapon belül. A kiindulási ECOG-teljesítményszűz 0 (24%) vagy 1 volt (76%).

A teljes túlélés Kaplan-Meier-féle görbéit a 11. ábra mutatja be.

11. ábra: A teljes túlélés Kaplan–Meier-féle görbéje (CA209017)



A kockázatnak kitett betegek száma

Nivolumab 3 mg/ttkg								
135	113	86	69	52	31	15	7	0
Docetaxel								
137	103	68	45	30	14	7	2	0

---△--- Nivolumab 3 mg/ttkg (események: 86/135), medián és 95%-os CI: 9,23 (7,33; 13,27)
 ---○--- Docetaxel (események: 113/137), medián és 95%-os CI: 6,01 (5,13; 7,33)

A teljes túlélésben észlelt kedvező hatást konzisztensen igazolták a betegek alcsoportjaiban. A túlélési előnyt attól függetlenül is megfigyelték, hogy a betegeknek PD-L1 pozitívnak vagy negatívnak minősített tumora volt (tumor membránexpressziós határérték 1%, 5% vagy 10%). Habár ennek a biomarkernek (a tumor PD-L1 expressziója) a szerepét még nem sikerült teljesen tisztázni. Legalább 62,6 hónapos követés során a teljes túlélésben észlelt kedvező hatás továbbra is konzisztensnek bizonyult a betegek alcsoportjaiban.

A CA209017 vizsgálatba csak korlátozott számú ≥ 75 éves beteget vontak be (11-et a nivolumab-csoportba és 18-at a docetaxel-csoportba). A nivolumab számszerűen kisebb hatással volt a teljes túlélésre (relatív hazard 1,85; 95%-os CI: 0,76; 4,51), a progressziómentes túlélésre (relatív hazard = 1,76; 95%-os CI: 0,77; 4,05) és az objektív válaszadási arányra (9,1% vs. 16,7%). A minta kis mérete miatt nem lehet végleges következtetéseket levonni ezekből az adatokból.

A hatásossági eredményeket a 11. táblázat mutatja be.

11. táblázat: Hatásossági eredmények (CA209017)

	nivolumab (n = 135)	docetaxel (n = 137)
Elsődleges elemzés Követés: legalább 10,6 hónap		
Teljes túlélés		
Események	86 (63,7%)	113 (82,5%)
Relatív hazard	0,59	
96,85%-os CI	(0,43, 0,81)	
p-érték	0,0002	
Medián (95%-os CI) hónap	9,23 (7,33; 13,27)	6,01 (5,13; 7,33)
Arány (95%-os CI) a 12. hónapban	42,1 (33,7; 50,3)	23,7 (16,9; 31,1)
Megerősített objektív válasz		
(95%-os CI)	27 (20,0%) (13,6; 27,7)	12 (8,8%) (4,6; 14,8)
Esélyhányados (95%-os CI)	2,64 (1,27; 5,49)	
p-érték	0,0083	
Teljes remisszió (CR)	1 (0,7%)	0
Részleges remisszió (PR)	26 (19,3%)	12 (8,8%)
Stabil betegség (SD)	39 (28,9%)	47 (34,3%)
A válasz medián időtartama		
Hónap (tartomány)	Nem került elérésre (2,9–20,5 ⁺)	8,4 (1,4 ⁺ –15,2 ⁺)
A válaszig eltelt medián időtartam		
Hónap (tartomány)	2,2 (1,6–11,8)	2,1 (1,8–9,5)
Progressziómentes túlélés		
Események	105 (77,8%)	122 (89,1%)
Relatív hazard	0,62	
95%-os CI	(0,47; 0,81)	
p-érték	< 0,0004	
Medián (95%-os CI) (hónap)	3,48 (2,14; 4,86)	2,83 (2,10; 3,52)
Arány (95%-os CI) a 12. hónapban	20,8 (14,0; 28,4)	6,4 (2,9; 11,8)
Felülvizsgált elemzés Követés: legalább 24,2 hónap		
Teljes túlélés^a		
Események	110 (81,4%)	128 (93,4%)
Relatív hazard	0,62	
95%-os CI	(0,47; 0,80)	
Arány (95%-os CI) a 24. hónapban	22,9 (16,2, 30,3)	8 (4,3 13,3)
Megerősített objektív válasz		
(95%-os CI)	20,0% (13,6, 27,7)	8,8% (4,6; 14,8)
A válasz medián időtartama		
Hónap (tartomány)	25,2 (2,9–30,4)	8,4 (1,4 ⁺ –18,0 ⁺)

	nivolumab (n = 135)	docetaxel (n = 137)
Progressziómentes túlélés		
Arány (95%-os CI) a 24. hónapban	15,6 (9,7, 22,7)	A betegek mindegyikénél vagy a betegség progrediált, az adatok cenzorálásra kerültek, vagy a követés nem volt lehetséges.
Felülvizsgált elemzés Követés: legalább 62,6 hónap		
Teljes túlélés^a		
Események	118 (87,4%)	133 (97,1%)
Relatív hazard 95%-os CI		0,62 (0,48, 0,79)
Arány (95%-os CI) a 60. hónapban	12,3 (7,4; 18,5)	3,6 (1,4 7,8)
Megerősített objektív válasz		
(95%-os CI)	20,0% (13,6, 27,7)	8,8% (4,6; 14,8)
A válasz medián időtartama		
Hónap (tartomány)	25,2 (2,9-70,6 ⁺)	7,5 (0,0 ⁺ -18,0 ⁺)
Progressziómentes túlélés		
Arány (95%-os CI) a 60. hónapban	9,4 (4,8; 15,8)	A betegek mindegyikénél vagy a betegség progrediált, az adatok cenzorálásra kerültek, vagy a követés nem volt lehetséges.

^a Hat beteg (4%), akiket a docetaxel-csoportba randomizáltak a vizsgálat során (crossover keretében) nivolumab-kezelésre tért át.

„+” Cenzorált megfigyelést jelez.

A betegséggel összefüggő tünetek javulásának LCSS-sel mért aránya a nivolumab-csoport (18,5%) és a docetaxel-csoport (21,2%) között hasonló volt. Az átlagos EQ-VAS az idő múlásával mindkét terápiás csoportban emelkedett, ami jobb általános egészségi állapotot mutat azoknál a betegeknél, akik tovább kapták a kezelést.

Intravénás gyógyszerforma

Egykaros II. fázisú vizsgálat (CA209063)

A CA209063 vizsgálat egy egykaros, nyílt elrendezésű vizsgálat, amelyet 117, lokálisan előrehaladott vagy metasztatikus, squamosus, nem kissejtes tüdőcarcinómában szenvedő betegen végeztek, akik két vagy több korábbi kezelést kaptak. A többi beválasztási kritérium hasonló volt a CA209017 vizsgálatban alkalmazottal. A 3 mg/ttkg nivolumab 14,5% (95%-os CI: 8,7; 22,2%) teljes válaszadási arányt, 8,21 hónapos medián teljes túlélést (95%-os CI: 6,05; 10,9 hónap) és 1,87 hónapos medián progressziómentes túlélést (95%-os CI: 1,77; 3,15 hónap) mutatott. A progressziómentes túlélést a RECIST 1.1-es verziója szerint értékelték. A becsült 1 éves túlélési arány 41% volt.

Intravénás gyógyszerforma

Egykaros II. fázisú vizsgálat (CA209171)

A CA209171 vizsgálat egy egykaros, nyílt elrendezésű vizsgálat volt, a nivolumab monoterápiát kapó, előrehaladott vagy metasztatikus, squamosus, nem kissejtes tüdőcarcinómában szenvedő betegek bevonásával, akik korábban kezelésben részesültek. Az elsődleges végpont a biztonságosság és a másodlagos végpont a hatásosság volt. A 811 kezelt beteg közül, 103-nak (13%) volt az ECOG-teljesítménypontszáma-2, továbbá 686 (85%) beteg volt 75 évesnél fiatalabb, és 125 (15%) volt 75 éves vagy annál idősebb. Új biztonságossági szignált nem azonosítottak a kezelt betegeknél, és a nivolumab biztonságossági profilja hasonló volt az alcsoportok között. A vizsgálatot végző által

értékelt teljes válaszadási arányokon (ORR) alapuló hatásossági eredményeket az alábbi 12. táblázat mutatja be.

12. táblázat: ORR minden értékelhető beteg válasza alapján – összesen és alcsoportok szerint (CA209171)

Eredmények	Összesen	ECOG PS 2	< 75 éves	≥ 75 éves
N válaszadók/ N értékelhető ^a (%)	66/671 (9,8)	1/64 (6,1)	55/568 (9,7)	11/103 (10,7)
95%-os CI ^b	(7,7; 12,3)	(0,0; 8,4)	(7,4; 12,4)	(5,5; 18,3)

^a Beleértve a megerősített és nem megerősített válaszokat is, felülvizsgálat csak a 8/9. és az 52. héten volt kötelező.

^b CR+PR, konfidenciaintervallum a Clopper és Pearson módszer alapján.

Nem squamosus nem kissejtes tüdőcarcinoma

Intravénás gyógyszerforma

Randomizált, III. fázisú vizsgálat versus docetaxel (CA209057)

Az előrehaladott vagy metasztatizáló, nem squamosus, nem kissejtes tüdőcarcinoma kezelésére monoterápiában adott 3 mg/ttkg nivolumab biztonságosságát és hatásosságát egy III. fázisú, randomizált, nyílt elrendezésű vizsgálatban (CA209057) értékelték. A vizsgálatban olyan (18 éves vagy idősebb) betegek vettek részt, akiknél a betegség progresszióját tapasztalták egy korábbi platinabázisú-doublet kemoterápia alatt vagy után, amelyhez fenntartó kezelés is tartozhatott, és akiknek az ECOG-teljesítményszűrés-pontszáma 0 vagy 1 volt. Egy kiegészítő vonalként tirozinkináz-inhibitorral (TKI) végzett kezelés megengedett volt azoknál a betegeknél, akinél ismert EGFR mutáció vagy ALK-transzlokáció állt fenn. A betegek beválasztása független volt a tumor PD-L1 státuszától. Az aktív autoimmun betegségben, tüneteket okozó interstitialis tüdőbetegségben szenvedő vagy aktív agyi áttétes betegeket kizárták a vizsgálatból. Az agyi metastasisokkal kezelt betegek akkor voltak beválogathatóak, ha a beválogatás előtt legalább 2 héttel neurológiai szempontból visszatértek a kiindulási szintre, és/vagy leállították őket a kortikoszteroidokról, vagy stabil vagy csökkenő, napi < 10 mg prednizon ekvivalenst kaptak.

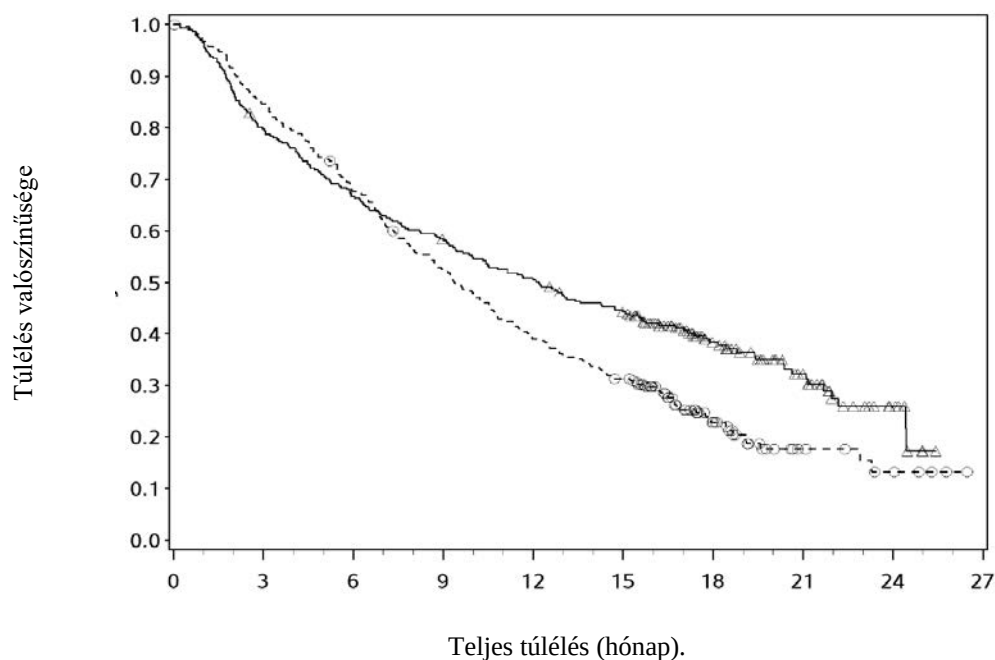
Összesen 582 beteget randomizáltak, akik vagy 3 mg/ttkg, 60 perc alatt intravénásan beadott nivolumabot kaptak minden 2. héten (n = 292), vagy docetaxelt 75 mg/m² dózisban, minden 3. héten (n = 290). A kezelést addig folytatták, amíg kedvező klinikai hatás volt észlelhető, vagy amikortól a kezelés már nem volt tovább tolerálható. A daganat értékelését a RECIST 1.1-es verziója szerint végezték. Az elsődleges hatásossági végpont a teljes túlélés (OS) volt. A másodlagos kulcsfontosságú hatásossági végpont mérték a vizsgálatot végző által értékelt teljes válaszadási arány (ORR) és a progressziómentes túlélés (PFS). A hatásosságnak a daganat előre meghatározott 1%-os, 5%-os és 10%-os PD-L1-expressziós szintje esetén történő értékeléséhez további, előre meghatározott alcsoport-analíziseket végeztek. A különálló PD-L1-expressziós intervallumok szerinti értékelést az intervallumokon belüli kis mintaméretek miatt nem vonták be az előre meghatározott analízisekbe.

A vizsgálat előtti, daganatból származó szövetmintákat a randomizáció előtt szisztematikusan összegyűjtötték, hogy a hatásosságnak a tumor PD-L1 expressziója szerinti, előre megtervezett analízisét elvégezzék. A daganat PD-L1 expresszióját PD-L1 immunhisztokémiai (IHC) 28-8 pharmDx vizsgálattal határozták meg.

A medián életkor 62 év volt (tartomány: 21–85) 34%-uk ≥ 65 éves és 7%-uk ≥ 75 éves volt. A betegek többsége fehérbőrű (92%) és férfi (55%) volt. A kiindulási ECOG teljesítményszűrés 0 (31%) vagy 1 (69%) volt. A betegek 79%-a volt korábban vagy aktuálisan dohányos.

A teljes túlélés Kaplan-Meier-féle görbéit a 12. ábra mutatja.

12. ábra: A teljes túlélés Kaplan–Meier-féle görbéje (CA209057)



A kockázatnak kitett betegek száma

Nivolumab 3 mg/ttkg	292	232	194	169	146	123	62	32	9	0
Docetaxel	290	244	194	150	111	88	34	10	5	0

---△--- Nivolumab 3 mg/ttkg (események: 190/292), medián és 95%-os CI: 12,19 (9,66; 14,98)

---○--- Docetaxel (események: 223/290), medián és 95%-os CI: 9,36 (8,05; 10,68)

A vizsgálat az előre meghatározott időközi analízis időpontjában, amikor 413 eseményt figyeltek meg (a végső analízishez tervezett események számának 93%-a), a teljes túlélés (OS) statisztikailag szignifikáns javulását igazolta a nivolumabra randomizált betegeknel, a docetaxelhez képest. A hatásossági eredményeket a 13. táblázat mutatja be.

13. táblázat: Hatásossági eredmények (CA209057)

	nivolumab (n = 292)	docetaxel (n = 290)
Előre meghatározott időközi elemzés		
Követés: legalább 13,2 hónap		
Teljes túlélés		
Események	190 (65,1%)	223 (76,9%)
Relatív házard ^a		0,73
(95,92%-os CI)		(0,59; 0,89)
p-érték ^b		0,0015
Medián (95%-os CI) hónap	12,19 (9,66; 14,98)	9,36 (8,05; 10,68)
Arány (95%-os CI) a 12. hónapban	50,5 (44,6; 56,1)	39,0 (33,3; 44,6)

	nivolumab (n = 292)	docetaxel (n = 290)
Megerősített objektív válasz	56 (19,2%)	36 (12,4%)
(95%-os CI)	(14,8; 24,2)	(8,8; 16,8)
Esélyhányados (95%-os CI)	1,68 (1,07; 2,64)	
p-érték	0,0246	
Teljes remisszió (CR)	4 (1,4%)	1 (0,3%)
Részleges remisszió (PR)	52 (17,8%)	35 (12,1%)
Stabil betegség (SD)	74 (25,3%)	122 (42,1%)
A válasz medián időtartama		
Hónap (tartomány)	17,15 (1,8–22,6 ⁺)	5,55 (1,2 ⁺ –15,2 ⁺)
A válaszig eltelt medián időtartam		
Hónap (tartomány)	2,10 (1,2–8,6)	2,61 (1,4–6,3)
Progressziómentes túlélés		
Események	234 (80,1%)	245 (84,5%)
Relatív hazard	0,92	
95%-os CI	(0,77; 1,11)	
p-érték	0,3932	
Medián (95%-os CI) (hónap)	2,33 (2,17; 3,32)	4,21 (3,45; 4,86)
Arány (95%-os CI) a 12. hónapban	18,5 (14,1; 23,4)	8,1 (5,1; 12,0)
Felülvizsgált elemzés		
Követés: legalább 24,2 hónap		
Teljes túlélés^c		
Események	228 (78,1%)	247 (85,1%)
Relatív hazard ^a	0,75	
(95%-os CI)	(0,63; 0,91)	
Arány (95%-os CI) a 24. hónapban	28,7 (23,6; 34,0)	15,8 (11,9; 20,3)
Megerősített objektív válasz	19,2%	12,4%
(95%-os CI)	(14,8; 24,2)	(8,8; 16,8)
A válasz medián időtartama		
Hónap (tartomány)	17,2 (1,8–33,7 ⁺)	5,6 (1,2 ⁺ –16,8)
Progressziómentes túlélés		
Arány (95%-os CI) a 24. hónapban	11,9 (8,3; 16,2)	1,0 (0,2; 3,3)
Felülvizsgált elemzés		
Követés: legalább 62,7 hónap		
Teljes túlélés^d		
Események	250 (85,6%)	279 (96,2)
Relatív hazard ^a	0,70	
(95%-os CI)	(0,58; 0,83)	
Arány (95%-os CI) a 60. hónapban	14,0 (10,2; 18,3)	2,1 (0,9; 4,4)

	nivolumab (n = 292)	docetaxel (n = 290)
Megerősített objektív válasz (95%-os CI)	19,5% (15,1; 24,5)	12,4% (8,8; 16,8)
A válasz medián időtartama Hónap (tartomány)	17,2 (1,8-70,4 ^a)	5,6 (0,0 ^a -33,4)
Progressziómentes túlélés Arány (95%-os CI) a 60. hónapban	7,5 (4,5; 11,4)	A betegek mindegyikénél vagy a betegség progrediált, az adatok cenzorálásra kerültek, vagy a követés nem volt lehetséges.

^a Stratifikált arányossági házard modelltől származik.

^b A p-érték a korábbi fenntartó kezelés és a kezelési vonal szerint stratifikált logrank-próbából származik. A megfelelő O'Brien-Fleming-féle hatásossági határérték szignifikancia-szintje 0,0408.

^c Tizenhat beteg (6%), akiket a docetaxel-csoportba randomizáltak (crossover keretében) nivolumab-kezelésre tért át.

^d Tizenhét beteg (6%), akiket a docetaxel-csoportba randomizáltak (crossover keretében) nivolumab-kezelésre tért át.

^{a, +} Cenzorált megfigyelést jelez.

A tumor mennyiségileg meghatározható PD-L1-expresszióját a nivolumab-csoport betegeinek 79%-ánál és a docetaxel-csoport betegeinek 77%-ánál mérték. A daganatok PD-L1-expressziós szintje a két terápiás csoport között egyensúlyban volt (nivolumab vs. docetaxel) a daganat minden, előre meghatározott PD-L1-expressziós szintjén: $\geq 1\%$ (53% vs. 55%), $\geq 5\%$ (41% vs. 38%) vagy $\geq 10\%$ (37% vs. 35%).

Azok a betegek, akiknél bármely előre meghatározott expressziós szintnél a tumor PD-L1-expresszióját figyelték meg nagyobb valószínűséggel mutattak jobb túlélést a nivolumab-csoportban, mint a docetaxel-csoportban, míg az alacsony PD-L1-expressziójú vagy nem expresszáló tumorú betegeknél a docetaxel melletti túlélés hasonló volt. Az objektív válaszadási arányt (ORR) illetően, a növekvő PD-L1-expresszió nagyobb objektív válaszadási aránnyal járt. A teljes populációhoz hasonlóan, a válaszreakció medián időtartama nagyobb volt a nivolumab, mint a docetaxel mellett a PD-L1-expressziót nem (18,3 hónap, illetve 5,6 hónap) és a PD-L1-expressziót mutató betegeknél (16,0 hónap, illetve 5,6 hónap).

A 14. táblázat a daganat PD-L1 expressziója alapján foglalja össze az objektív válaszadási arány és a teljes túlélés eredményeit.

14. táblázat: Az objektív válaszadási arány (ORR) és a teljes túlélés (OS) a daganat PD-L1 expressziója alapján (CA209057)

PD-L1-expresszió	nivolumab	docetaxel	Esélyhányados (95%-os CI)
Az objektív válaszadási arány (ORR) a daganat PD-L1 expressziója alapján Követés: legalább 13,2 hónap			
< 1%	10/108 (9,3%) 95%-os CI: 4,5; 16,4	15/101 (14,9%) 95%-os CI: 8,6; 23,3	0,59 (0,22; 1,48)
$\geq 1\%$	38/123 (30,9%) 95%-os CI: 22,9; 39,9	15/123 (12,2%) 95%-os CI: 7,0; 19,3	3,22 (1,60; 6,71)
$\geq 1\% - < 10\%^a$	6/37 (16,2%) 95%-os CI: 6,2; 32,0	5/44 (11,4%) 95%-os CI: 3,8; 24,6	1,51 (0,35; 6,85)
$\geq 10\% - < 50\%^a$	5/20 (25,0%) 95%-os CI: 8,7; 49,1	7/33 (21,2%) 95%-os CI: 9,0; 38,9	1,24 (0,26; 5,48)
$\geq 50\%^a$	27/66 (40,9%) 95%-os CI: 29,0; 53,7	3/46 (6,5%) 95%-os CI: 1,4; 17,9	9,92 (2,68; 54,09)

PD-L1-expresszió	nivolumab	docetaxel	
OS a tumor PD-L1 expressziója alapján			
Követés: legalább 13,2 hónap			
	Az események száma (a betegek száma)		Nem stratifikált relatív hazard (95%-os CI)
< 1%	77 (108)	75 (101)	0,90 (0,66; 1,24)
≥ 1%	68 (123)	93 (123)	0,59 (0,43; 0,82)
≥ 1% – < 10% ^a	27 (37)	30 (44)	1,33 (0,79; 2,24)
≥ 10% – < 50% ^a	11 (20)	26 (33)	0,61 (0,30; 1,23)
≥ 50% ^a	30 (66)	37 (46)	0,32 (0,20; 0,53)
Felülvizsgált elemzés			
Követés: legalább 24,2 hónap			
< 1%	91 (108)	86 (101)	0,91 (0,67; 1,22)
≥ 1%	87 (123)	103 (123)	0,62 (0,47; 0,83)
Felülvizsgált elemzés			
Követés: legalább 62,7 hónap			
< 1%	100 (109)	96 (101)	0,87 (0,66; 1,16)
≥ 1%	96 (122)	119 (123)	0,55 (0,42; 0,73)

^a Post-hoc analízis; az eredményeket az alcsoportok kis mintamérete miatt, valamint azért is óvatosan kell értelmezni, mert az analízis időpontjában a PD-L1 immunhisztokémiai (IHC) 28-8 pharmDx vizsgálat a 10%-os vagy az 50%-os expressziós szinteken analitikailag nem volt validálva.

A nivolumab-karon a betegek nagyobb arányánál észlelték halálozást az első 3 hónapon belül (59/292, 20,2%), mint a docetaxel-karon (44/290, 15,2%). Egy post-hoc, előzetes, multivariáns analízis eredményei azt mutatták, hogy a rosszabb prognosztikai jellemzőjű és/vagy agresszív betegségben szenvedő, nivolumabbal kezelt betegeknél, ha az egy alacsonyabb (pl. < 50%) PD-L1 expresszióval vagy annak teljes hiányával társul, az első 3 hónapon belül nagyobb lehet a halálozás kockázata.

Az alcsoport-analízisekben a docetaxelhez viszonyítva nem észlelték a túlélésben mutatkozó kedvező hatást a soha nem dohányzó betegeknél, vagy azoknál, akiknek a daganata EGFR-aktiváló mutációkat hordozott. Ugyanakkor a betegek kis száma miatt, ezekből az adatokból nem vonhatók le határozott következtetések.

Vesesejtes carcinoma (renal cell carcinoma – RCC)

Szubkután gyógyszerforma

Randomizált, nyílt elrendezésű, III. fázisú vizsgálat az intravénás nivolumabbal összehasonlítva (CA20967T)

A nivolumab szubkután gyógyszerformájának biztonságosságát és hatásosságát egy multicentrikus, randomizált, nyílt vizsgálatban értékelték előrehaladott vagy metasztatikus, világossejtes komponenssel rendelkező vesecarcinómában szenvedő betegeknél (CA20967T). A vizsgálatba olyan 18 éves vagy annál idősebb betegeket randomizáltak 4 hetente 1200 mg szubkután nivolumab, vagy 2 hetente 3 mg/ttkg intravénás nivolumab kezelésre, akik szövettanilag igazoltan előrehaladott vagy metasztatikus, világossejtes komponenssel rendelkező vesecarcinómában szenvedtek – beleértve a szarkomatoid jellegzetességekkel rendelkező carcinómát is –, és akik korábban legfeljebb 2 szisztémás kezelésben részesültek. A vizsgálatból kizárták azokat a betegeket, akiknél kezeletlen, tüneteket okozó központi idegrendszeri metasztázisok; leptomeningealis metasztázisok; egyidejűleg fennálló, kezelést igénylő rosszindulatú daganatos betegségek, vagy az elmúlt 2 évben előfordult rosszindulatú daganatos betegség; aktív, ismert vagy feltételezett autoimmun betegség állt fenn; vagy akik korábban ellenőrzőpont-gátló kezelést kaptak. Azok a betegek, akiknek tünetmentes, stabil központi idegrendszeri metasztázisa nem igényelt azonnali kezelést, beválaszthatóak voltak a vizsgálatba,

amennyiben a vizsgálati gyógyszer első adagjának beadását megelőző 28 napon belül nem volt igazolt progresszió.

A randomizálás stratifikációs tényezői a testtömeg (< 80 kg vs. ≥ 80 kg) és az IMDC (International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium) kockázati besorolása (kedvező vs. közepes vs. rossz kockázat) voltak.

A vizsgálat elsődleges célja annak igazolása volt, hogy a szubkután alkalmazott nivolumab mellett elért szérum C_{avgd28} és C_{minss} nem kedvezőtlenebb, mint az intravénásan alkalmazott nivolumabbal elért értékek (lásd 5.2 pont). A vizsgálat legfontosabb másodlagos célkitűzése annak igazolása volt, hogy a nivolumab szubkután alkalmazásával elért ORR nem kedvezőtlenebb, mint a nivolumab intravénás alkalmazásával elért érték, a vizsgálati besorolást nem ismerő, független központi felülvizsgáló (Blinded Independent Central Review, BICR) értékelése alapján. A további másodlagos célok közé tartozott a válasz időtartamának (DOR), a progressziómentes túlélésnek (PFS) és a teljes túlélésnek (OS) az értékelése.

Összesen 495 beteget randomizáltak, akik szubkután nivolumabot (n = 248) vagy intravénás nivolumabot (n = 247) kaptak. A medián életkor 65 év volt (tartomány: 20–93), a betegek 51%-a ≥ 65 éves és 14%-a ≥ 75 éves, 85%-a fehérbőrű, 0,8%-a ázsiai, 0,4%-a feketebőrű, és 68%-a férfi volt. A betegek 57%-ának testtömege < 80 kg, 43%-ának testtömege ≥ 80 kg volt. A kiindulási Karnofsky-teljesítménystatusz 70 (7%), 80 (20%), 90 (34%) vagy 100 (39%) volt. A betegek IMDC kockázati kategóriák szerinti megoszlása: 21% jó, 62% intermediér és 17% rossz prognózisú.

A vizsgálat igazolta, hogy a szubkután alkalmazott 1200 mg nivolumab nem kedvezőtlenebb, mint az intravénásan alkalmazott 3 mg/ttkg nivolumab (lásd 5.2 pont). Az elsődleges elemzéskor (legalább 8 hónapos utánkövetés) az ORR 24,2% (95%-os CI: 19,0; 30,0) volt a szubkután alkalmazott nivolumab és 18,2% (95%-os CI: 13,6; 23,6) az intravénás nivolumab esetében. Az objektív válasz becsült relatív kockázata 1,33 volt (95%-os CI: 0,94; 1,88). A noninferioritás megállapításához az kellett, hogy az objektív válasz relatív kockázata kétoldalas 95%-os konfidenciaintervallumának alsó határértéke ≥ 0,60 legyen. A legalább 14,9 hónapos utánkövetést követő (az adatok beérkezési határideje 2024. február 21.), frissített hatásossági eredményeket a 15. táblázat mutatja be.

15. táblázat: Hatásossági eredmények – CA20967T

	Szubkután nivolumab	Intravénás nivolumab
ORR ^a a BICR szerint % (n/N)	26,6% (66/248)	20,6% (51/247)
95%-os CI ^b	(21,2; 32,6)	(15,8; 26,2)
Az objektív válasz kockázati arány becslése (95%-os CI) ^{c, d}	1,28 (0,93; 1,77)	
DOR ^a a BICR szerint Medián (hónap) (95%-os CI) ^e	13,57 (8,57; NB)	NE (15,7; NB)

NE = nem érték el, NB = nem becsülhető

^a Leíró elemzés

^b Konfidencia intervallum a Clopper és Pearson módszer alapján.

^c A testtömeg (< 80 kg vs. ≥ 80 kg) és az IMDC kockázati csoport (kedvező vs. közepes vs. rossz) alapján rétegezve.

^d Rétegre korrigált kockázati arány (szubkután nivolumab vs. intravénás nivolumab) Mantel-Haenszel módszerrel.

^e A medián kiszámítása a Kaplan-Meier módszerrel történt.

Intravénás gyógyszerforma

Randomizált, III. fázisú vizsgálat, monoterápiában alkalmazott nivolumab versus everolimusz (CA209025)

A világossejtes komponensű előrehaladott vesesejtes carcinoma kezelésére monoterápiában adott 3 mg/ttkg nivolumab biztonságosságát és hatásosságát egy III. fázisú, randomizált, nyílt elrendezésű vizsgálatban (CA209025) értékelték. A vizsgálatba olyan (18 éves vagy idősebb) betegek vettek részt, akiknél a betegség progresszióját tapasztalták 1 vagy 2, angiogenesis gátló terápia alatt vagy

után, de nem kaptak korábban összesen 3-nál több szisztémás terápiás rezsimet. A betegek Karnofsky-féle teljesítmény pontszámának (Karnofsky Performance Score – KPS) $\geq 70\%$ kellett lennie. A vizsgálatban a betegek a tumor PD-L1 státuszától függetlenül vettek részt. Azokat a betegeket, akiknek a kórelőzményében vagy a vizsgálattal egyidejűleg agyi metastasisok, egy emlős rapamicin-célpont (mammalian target of rapamycin – mTOR) inhibitorral végzett kezelés, aktív autoimmun betegség vagy szisztémás immunuszuppressziót igénylő betegségek voltak jelen, kizárták a vizsgálatból.

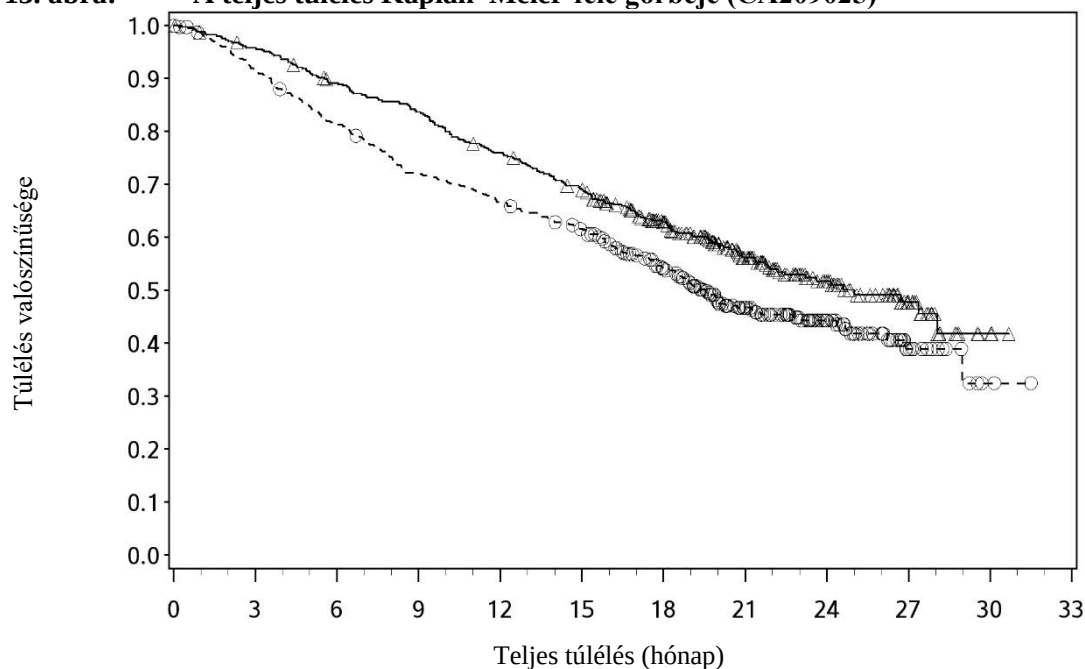
Összesen 821 beteget randomizáltak, akik vagy 3 mg/ttkg, intravénásan 60 perc alatt beadott nivolumabot kaptak minden 2. héten ($n = 410$), vagy everolimuszt napi 10 mg-os dózisban, szájon át ($n = 411$). A kezelést addig folytatták, amíg kedvező klinikai hatás volt észlelhető, vagy amikortól a kezelés már nem volt tovább tolerálható. Az első daganat-értékeléseket 8 héttel a randomizáció után végezték, majd az első évben 8 hetente, azt követően pedig 12 hetente folytatták a betegség progressziójáig vagy a kezelés abbahagyásáig, attól függően, hogy melyik következett be később. A daganat-értékeléseket a kezelés abbahagyása után is folytatták azoknál a betegeknél, akik a betegség progressziójától eltérő, egyéb okok miatt hagyták abba a kezelést. A kezdeti, a vizsgálatot végző által a RECIST 1.1 verziójának kritériumai alapján definiált progresszió utáni kezelés akkor volt megengedett, ha a betegnél a vizsgálatot végző által meghatározott kedvező klinikai hatás, és a vizsgálati készítménnyel szembeni tolerancia mutatkozott. Az elsődleges hatásossági végpont mértéke a teljes túlélés (OS) volt. A másodlagos hatásossági értékelésbe a vizsgálatot végző által értékelt objektív válaszadási arány (ORR) és a progressziómentes túlélés (PFS) tartozott.

A betegek jellemző tulajdonságai a vizsgálat megkezdésekor általában egyensúlyban voltak a két csoportban. A medián életkor 62 év volt (tartomány: 18–88) 40%-uk ≥ 65 éves és 9%-uk ≥ 75 éves volt. A betegek többsége férfi (75%) és fehérbőrű (88%) volt, az összes, Memorial Sloan Kettering Cancer Center (MSKCC) féle kockázati csoport képviseltette magát, és a betegek 34%-ánál, illetve 66%-ánál volt a kiindulási Karnofsky-féle teljesítménypontszám (KPS) sorrendben 70–80%, és 90–100% között. A betegek többségét (72%) egyetlen angiogenezist gátló kezeléssel kezelték korábban. A kezdeti diagnózistól a randomizációig eltelt medián időtartam mind a nivolumab-, mind az everolimusz-csoportban 2,6 év volt. A kezelés medián időtartama 5,5 hónap volt (tartomány: 0–29,6+ hónap) a nivolumabbal kezelt betegeknél, és 3,7 hónap volt (tartomány: 6 nap–25,7+ hónap) az everolimusszal kezelt betegeknél.

A nivolumabot a progressziót követően a betegek 44%-ánál folytatták.

A teljes túlélés Kaplan-Meier-féle görbéit a 13. ábra mutatja be.

13. ábra: A teljes túlélés Kaplan–Meier-féle görbéje (CA209025)



A kockázatnak kitett betegek száma

Nivolumab	410	389	359	337	305	275	213	139	73	29	3	0
Everolimus	411	366	324	287	265	241	187	115	61	20	2	0

- △--- Nivolumab 3 mg/ttkg (események: 183/410), medián és 95%-os CI: 25,00 (21,75; nem elérhető)
- Everolimus 10 mg (események: 215/411), medián és 95%-os CI: 19,55 (17,64; 23,06)

A vizsgálat az előre meghatározott időközi analízis időpontjában, amikor 398 eseményt figyeltek meg (a végső analízishez tervezett események számának 70%-a), a teljes túlélés statisztikailag szignifikáns javulását igazolta a nivolumabra randomizált betegeknek, az everolimuszhoz képest (16. táblázat és 13. ábra). A teljes túlélésben mutatkozó előny a PD-L1-expressziós szintre való tekintet nélkül megfigyelhető volt.

A hatásossági eredményeket a 16. táblázat mutatja be.

16. táblázat: Hatásossági eredmények (CA209025)

	nivolumab (n = 410)	everolimusz (n = 411)
Teljes túlélés		
Események	183 (45%)	215 (52%)
Relatív hazard		0,73
98,52%-os CI		(0,57; 0,93)
p-érték		0,0018
Medián (95%-os CI)	25,0 (21,7; NB)	19,6 (17,6, 23,1)
Arány (95%-os CI)		
A 6. hónapban	89,2 (85,7; 91,8)	81,2 (77,0 84,7)
A 12. hónapban	76,0 (71,5; 79,9)	66,7 (61,8 71,0)

	nivolumab (n = 410)	everolimusz (n = 411)
Objektív válasz	103 (25,1%)	22 (5,4%)
(95%-os CI)	(21,0; 29,6)	(3,4, 8,0)
Esélyhányados (95%-os CI)	5,98 (3,68; 9,72)	
p-érték	< 0,0001	
Teljes remisszió (CR)	4 (1,0%)	2 (0,5%)
Részleges remisszió (PR)	99 (24,1%)	20 (4,9%)
Stabil betegség (SD)	141 (34,4%)	227 (55,2%)
A válasz medián időtartama		
Hónap (tartomány)	11,99 (0,0–27,6 ⁺)	11,99 (0,0 ⁺ –22,2 ⁺)
A válaszig eltelt medián időtartam		
Hónap (tartomány)	3,5 (1,4–24,8)	3,7 (1,5–11,2)
Progressziómentes túlélés		
Események	318 (77,6%)	322 (78,3%)
Relatív hazard	0,88	
95%-os CI	(0,75; 1,03)	
p-érték	0,1135	
Medián (95%-os CI)	4,6 (3,71; 5,39)	4,4 (3,71; 5,52)

^{„+”} cenzorált megfigyelést jelez.

NB = nem becsülhető

Az objektív válaszáadás megjelenéséig eltelt medián időtartama 3,5 hónap volt (tartomány: 1,4–24,8 hónap) a nivolumab-kezelés elkezdése után. Negyvenkilenc (47,6%) reszpondernek volt folyamatban lévő válaszreakciója, melynek időtartama 0,0 és 27,6⁺ hónap közé esett.

A teljes túlélést a betegséggel összefüggő tüneteknek és a nem betegség-specifikus életminőségnek az idő múlásával összefüggő javulása kísérhette, amelyet a Functional Assessment of Cancer Therapy-Kidney Symptom Index-Disease Related Symptoms (FKSI-DRS) és az EuroQoL EQ-5D érvényes és megbízható skáláival értékelték. A tünetek nyilvánvalóan jelentős javulása (MID = 2 pontos változás a FKSI-DRS pontszámában; $p < 0,001$) és a javulásig eltelt idő (relatív hazard = 1,66 (1,33; 2,08), $p < 0,001$) szignifikánsan jobbak voltak a nivolumab-karon lévő betegek esetén. Miközben a vizsgálat mindkét karja aktív kezelést kapott, az életminőségi adatokat, a vizsgálat nyílt elrendezésével összefüggésében, óvatosan kell értelmezni.

Intravénás gyógyszerforma

III.b/IV. fázisú biztonságossági vizsgálat (CA209374)

További biztonságossági és leíró hatásossági adatok állnak rendelkezésre a CA209374-es nyílt, III.b /IV. fázisú biztonságossági vizsgálatból, amelyben előrehaladott vagy metasztatikus vesesejtes carcinómában szenvedő betegek (n = 142) nivolumab monoterápiában részesültek (minden 2. héten 240 mg) beleértve 44 nem világossejtes szövettanú beteget is.

A megközelítőleg 16,7 hónapos minimális követési idő mellett az objektív válaszáadási arány (ORR) és a válaszáadás medián időtartama sorrendben 13,6% és 10,2 hónap volt a nem világossejtes szövettanú betegeknél. Klinikai aktivitás a PD-L1-expressziós szinttől függetlenül megfigyelhető volt.

Az ipilimumabbal kombinált nivolumab vs. szunitinib randomizált, III. fázisú vizsgálata (CA209214)

Az előrehaladott/metastaticus RCC kezelésére adott 1 mg/ttkg ipilimumabbal kombinált 3 mg/ttkg nivolumab biztonságosságát és hatásosságát egy III. fázisú, randomizált, nyílt elrendezésű vizsgálatban (CA209214) értékelték. A vizsgálatba előzőleg nem kezelt (18 éves vagy annál idősebb), előrehaladott vagy metastaticus, világossejtes komponenssel rendelkező, vesesejtes carcinómában szenvedő betegeket vontak be. Az elsődleges hatásossági populációba azokat az intermedier/rossz prognózisú betegeket vonták be, akiknél a 6 prognosztikus kockázati tényezőből legalább 1 vagy több tényező állt fenn az International Metastatic RCC Database Consortium (IMDC) kritériumai alapján (a vesesejtes carcinoma elsődleges diagnózisától számított kevesebb mint egy év telt el a randomizálásig, a Karnofsky-féle teljesítménypontszáma (Karnofsky Performance Score – KPS) < 80%, a hemoglobinszint a normálérték alsó határa alatt, a korrigált kalciumszint 10 mg/dl-nél magasabb, a thrombocytaszám a normálérték felső határánál magasabb, és az abszolút neutrofilszám a normálérték felső határánál magasabb). A vizsgálatban a betegek a tumor PD-L1 státuszától függetlenül vettek részt. Azokat a betegeket, akiknek a Karnofsky-féle teljesítménypontszáma < 70% és azokat, akiknél a vizsgálattal egyidejűleg, vagy a kórelőzményükben agyi metastasis, aktív autoimmun betegség vagy szisztémás immunszuppressziót igénylő betegségük volt, kizárták a vizsgálatból. A betegeket az IMDC prognosztikai pontszám és a régió szerint stratifikálták.

Összesen 1096 beteget randomizáltak a vizsgálatba, akik közül 847 intermedier/rossz prognózisú RCC-ban szenvedő beteg volt, akik vagy 1 mg/ttkg intravénásan 30 perc alatt beadott ipilimumabbal kombinált, intravénásan 60 perc alatt beadott 3 mg/ttkg nivolumabot kaptak minden 3. héten, 4 dózisban, majd ezt követően monoterápiában adott, 3 mg/ttkg nivolumab-kezelésben részesültek kéthetente (n = 425), vagy szunitinibet kaptak napi 50 mg-os dózisban, szájon át 4 hétig, utána 2 hetes szünettel ciklusonként (n = 422). A kezelést addig folytatták, amíg kedvező klinikai hatás volt észlelhető, vagy amikortól a kezelés már nem volt tovább tolerálható. Az első daganatértékeléseket 12 héttel a randomizáció után végezték, majd 6 hetente folytatták az első évben, azt követően pedig 12 hetente a betegség progressziójáig vagy a kezelés abbahagyásáig, attól függően, hogy melyik következett be később. A vizsgáló által, a kezdeti értékhez viszonyított, a RECIST 1.1 verziója alapján értékelt progresszió utáni kezelés akkor volt megengedett, ha a betegnél a vizsgálatot végző által meghatározott kedvező klinikai hatás és a vizsgálati készítménnyel szembeni tolerancia mutatkozott. Az elsődleges hatásossági végpont mértéke a BICR által meghatározott teljes túlélés (OS), objektív válaszadási arány (ORR) és a progressziómentes túlélés (PFS) volt az intermedier/rossz prognózisú betegeknél.

A kiindulási betegjellemzők általában egyensúlyban voltak a két csoport között. A medián életkor 61 év volt (tartomány: 21–85), 38%-uk ≥ 65 éves, és 8%-uk ≥ 75 éves volt. A betegek többsége férfi (73%) és fehérbőrű (87%) volt, és a betegek 31%-ánál, illetve 69%-ánál volt a kiindulási KPS sorrendben 70–80% és 90–100% között. A kezdeti diagnózistól a randomizációig eltelt medián időtartam mind az 1 mg/ttkg ipilimumabbal kombinált 3 mg/ttkg nivolumab, mind a szunitinib csoportban 0,4 év volt. A kezelés medián időtartama 7,9 hónap volt (tartomány: 1 nap–21,4+ hónap) az ipilimumabbal kombinált nivolumabbal kezelt betegeknél, és 7,8 hónap (tartomány: 1 nap–20,2+ hónap) a szunitinibbel kezelt betegeknél. Az ipilimumabbal kombinált nivolumabot a progressziót követően a betegek 29%-ánál folytatták.

Az intermedier/rossz prognózisú betegek esetében a hatásossági eredményeket a 17. táblázat (elsődleges elemzés legalább 17,5 hónapos utánkövetési idővel és minimum 60 hónapos utánkövetési idővel) és a 14. ábra (minimum 60 hónapos utánkövetési idő) mutatja be.

A minimum 60 hónapos utánkövetés mellett végzett további leíró elemzés OS-eredményei az eredeti elsődleges elemzéssel összhangban lévő eredményeket mutatnak.

17. táblázat: Hatásossági eredmények az intermedier/rossz prognózisú betegek esetén (CA209214)

	nivolumab + ipilimumab (n = 425)	szunitinib (n = 422)
Elsődleges elemzés minimális utánkövetés: 17,5 hónap		
Teljes túlélés		
Események	140 (33%)	188 (45%)
Relatív hazard ^a	0,63	
99,8%-os CI	(0,44; 0,89)	
p-érték ^{b, c}	< 0,0001	
Medián (95%-os CI)	NB (28,2; NB)	25,9 (22,1; NB)
Arány (95%-os CI)		
A 6. hónapban	89,5 (86,1; 92,1)	86,2 (82,4 89,1)
A 12. hónapban	80,1 (75,9; 83,6)	72,1 (67,4 76,2)
Progressziómentes túlélés		
Események	228 (53,6%)	228 (54,0%)
Relatív hazard ^a	0,82	
99,1%-os CI	(0,64; 1,05)	
p-érték ^{b,h}	0,0331	
Medián (95%-os CI)	11,6 (8,71; 15,51)	8,4 (7,03 10,81)
Megerősített objektív válasz (BICR)		
(95%-os CI)	177 (41,6%)	112 (26,5%)
	(36,9; 46,5)	(22,4; 31,0)
ORR különbség (95%-os CI) ^d	16,0 (9,8; 22,2)	
p-érték ^{e,f}	< 0,0001	
Teljes remisszió (CR)	40 (9,4%)	5 (1,2%)
Részleges remisszió (PR)	137 (32,2%)	107 (25,4%)
Stabil betegség (SD)	133 (31,3%)	188 (44,5%)
A válasz medián időtartama^g		
Hónapok (tartomány)	NB (1,4 ⁺ -25,5 ⁺)	18,17 (1,3 ⁺ -23,6 ⁺)
A válaszig eltelt medián időtartam		
Hónap (tartomány)	2,8 (0,9–11,3)	3,0 (0,6–15,0)
Aktualizált elemzés* minimális utánkövetés: 60 hónap		
Teljes túlélés		
Események	242 (57%)	282 (67%)
Relatív hazard ^a	0,68	
95%-os CI	(0,58; 0,81)	
Medián (95%-os CI)	46,95 (35,35; 57,43)	26,64 (22,08 33,54)
Arány (95%-os CI)		
A 24. hónapban	66,3 (61,5; 70,6)	52,4 (47,4; 57,1)
A 36. hónapban	54,6 (49,7; 59,3)	43,7 (38,7; 48,5)
A 48. hónapban	49,9 (44,9; 54,6)	35,8 (31,1; 40,5)
A 60. hónapban	43,0 (38,1; 47,7)	31,3 (26,8; 35,9)

	nivolumab + ipilimumab (n = 425)	szunitinib (n = 422)
Progressziómentes túlélés		
Események	245 (57,6%)	253 (60,0%)
Relatív hazard ^a		0,73
95%-os CI		(0,61; 0,87)
Medián (95%-os CI)	11,6 (8,44; 16,63)	8,3 (7,03 10,41)
Megerősített objektív válasz (BICR)	179 (42,1%)	113 (26,8%)
(95%-os CI)	(37,4; 47,0)	(22,6; 31,3)
Objektív válaszadási arány (ORR) különbsége (95%-os CI) ^{d,e}		16,2 (10,0; 22,5)
Teljes remisszió (CR)	48 (11,3%)	9 (2,1%)
Részleges remisszió (PR)	131 (30,8%)	104 (24,6%)
Stabil betegség (SD)	131 (30,8%)	187 (44,3%)
A válasz medián időtartama^g		
Hónapok (tartomány)	NB (50,89–NB)	19,38 (15,38–25,10)
A válaszig eltelt medián időtartam		
Hónap (tartomány)	2,8 (0,9–35,0)	3,1 (0,6–23,6)

^a Stratifikált arányossági hazard modell alapján.

^b Stratifikált lograng-próba alapján.

^c A p-érték 0,002 alfaszinttel van összehasonlítva a statisztikai szignifikancia elérése érdekében.

^d Rétegekre korrigált különbség.

^e A rétegzett DerSimonian-Laird teszt alapján.

^f A p-érték 0,001 alfaszinttel van összehasonlítva a statisztikai szignifikancia elérése érdekében.

^g A számítás Kaplan-Meier-féle módszerrel történt.

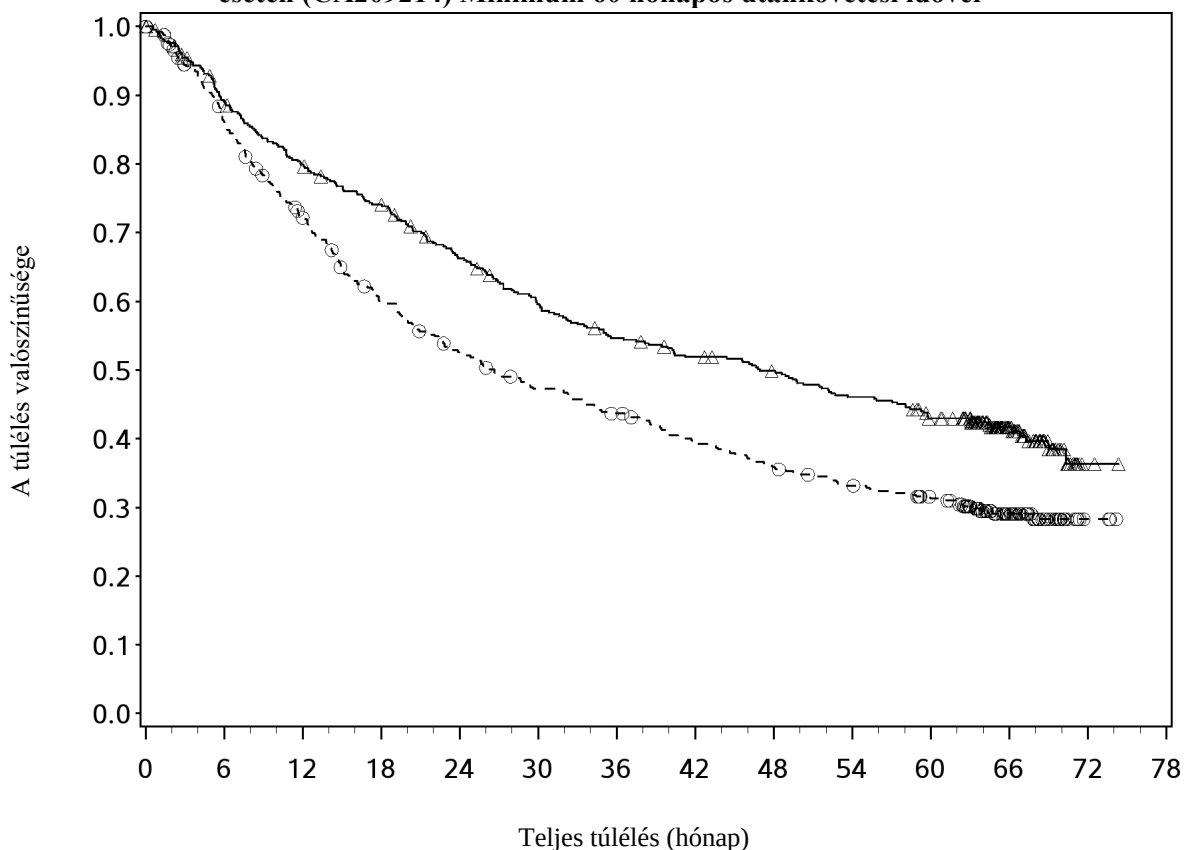
^h A p-érték 0,009 alfaszinttel van összehasonlítva a statisztikai szignifikancia elérése érdekében.

^{„+”} cenzorált megfigyelést jelez.

NB = nem becsülhető

* Leíró elemzés az adatbázis lezárása alapján: 2021. febr. 26.

14. ábra: A teljes túlélés Kaplan-Meier-féle görbéi az intermedier/rossz prognózisú betegek esetén (CA209214) Minimum 60 hónapos utánkövetési idővel



A kockázatnak kitett betegek száma

Nivolumab + ipilimumab													
425	372	332	306	270	241	220	207	196	181	163	79	2	0
Szunitinib													
422	353	291	237	206	184	169	151	137	125	112	58	3	0

---△--- Nivolumab + ipilimumab (események: 242/425), medián és 95,0%-os CI: 46,95 (35,35; 57,43)
 ---○--- Szunitinib (események: 282/422), medián és 95,0%-os CI: 26,64 (22,08; 33,54)

Az OS aktualizált leíró elemzésére akkor került sor, amikor minden betegnél legalább 24 hónapig tartott az utánkövetés. Az elemzés időpontjában a relatív hazard 0,66 (99,8%-os CI: 0,48; 0,91) volt 166/425 eseménnyel a kombinációs és 209/422 eseménnyel a szunitinib-karon. Az intermedier/rossz prognózisú betegeknél az ipilimumabbal kombinációban alkalmazott nivolumab-karon a teljes túlélésben előnyt figyeltek meg a szunitinibhez képest, a PD-L1-expressziós szintre való tekintet nélkül. A tumor-PD-L1-et $\geq 1\%$ -ban expresszálók esetén a medián OS-t az ipilimumabbal kombinált nivolumab-kezeléssel nem érték el, a szunitinib-karon pedig 19,61 hónap volt (HR = 0,52; 95%-os CI: 0,34; 0,78). A tumor-PD-L1-et $< 1\%$ -ban expresszálók esetén a medián OS az ipilimumabbal kombinált nivolumab-karon 34,7 hónap, a szunitinib-karon pedig 32,2 hónap volt (HR = 0,70; 95%-os CI: 0,54; 0,92).

A CA209214 vizsgálatba 249 jó prognózisú beteget is randomizáltak az IMDC kritériumoknak megfelelően, az ipilimumabbal kombinált nivolumab- (n = 125) vagy a szunitinib- (n = 124) karba. Ezeket a betegeket az elsődleges hatásossági populáció értékelésébe nem vonták be. A jó prognózisú betegeknél, minimum 24 hónapos utánkövetés mellett, az OS relatív hazard értéke az ipilimumabbal kombinált nivolumab-karon a szunitinib-karhoz viszonyítva 1,13 volt (95%-os CI: 0,64; 1,99; p = 0,6710). Minimum 60 hónapos utánkövetés mellett az OS HR-értéke 0,94 volt (95%-os CI: 0,65; 1,37).

Az ipilimumabbal kombinált nivolumab első vonalbeli alkalmazásával kapcsolatban a kizárólag nem világossejtes szövettanú RCC esetén nincs adat.

A ≥ 75 éves betegcsoport az intermediér/rossz prognózisú betegek csoportjának 8%-át tette ki a CA209214 vizsgálatban, és ebben az alcsoportban az ipilimumabbal kombinált nivolumab számszerűen kisebb hatással volt a teljes túlélésre minimum 17,5 hónapos utánkövetés mellett (HR = 0,97; 95%-os CI: 0,48; 1,95), mint a teljes populációban. Az alcsoport kis betegszáma miatt nem lehet végleges következtetéseket levonni ezekből az adatokból.

Intravénás gyógyszerforma

Kabozantinibbel kombinált nivolumab vs. szunitinib randomizált, III. fázisú vizsgálata (CA2099ER)

Az előrehaladott/metasztatikus RCC első vonalbeli kezelésére a 40 mg kabozantinibbel kombinált 240 mg nivolumab biztonságosságát és hatásosságát egy III. fázisú, randomizált, nyílt elrendezésű vizsgálatban értékelték (CA2099ER). A vizsgálatban előrehaladott vagy metasztatikus, világossejtes komponenssel rendelkező vesecarcinómában szenvedő betegek (18 éves vagy idősebb) vettek részt, a Karnofsky-féle teljesítménypontszám (Karnofsky Performance Status, KPS) $\geq 70\%$, és a RECIST v1.1 szerint mérhető betegségük volt, a PD-L1 státuszuktól vagy az IMDC kockázati csoportjuktól függetlenül. Azokat a betegeket, akik autoimmun betegségben vagy egyéb, szisztémás immunszuppressziót igénylő betegségben szenvedtek, akik előzőleg anti-PD-1, anti-PD-L1, anti-PD-L2, anti-CD137 vagy anti-CTLA-4 antitestterápiában részesültek, akiknél a vérnyomáscsökkentő kezelés ellenére nem megfelelően kontrollált hypertonia állt fenn, aktív agyi metastasisaik voltak, illetve nem megfelelően kontrollált mellékvesekéreg-elégtelenségben szenvedtek, kizárták a vizsgálatból. A betegeket az IMDC prognosztikai pontszám, a tumor PD-L1 expressziója és a régió szerint stratifikálták.

Összesen 651 beteget randomizáltak, akik napi egyszeri per os adott 40 mg kabozantinibbel kombinált 240 mg nivolumabot (n = 323) kaptak intravénásan minden 2. héten vagy szunitinibet (n = 328) kaptak napi 50 mg-os dózisban, szájon át 4 hétig, utána 2 hetes szünettel. A kezelést a betegség progressziójáig vagy elfogadhatatlan toxicitás jelentkezéséig folytatták, a nivolumab legfeljebb 24 hónapig történő alkalmazásával. A vizsgáló által, a kezdeti értékhez viszonyított, a RECIST 1.1 verziója alapján értékelt progresszió utáni kezelés akkor volt megengedett, ha a betegnél a vizsgáló által meghatározott kedvező klinikai hatás jelentkezett és a vizsgáló úgy ítélte meg, hogy a beteg jól tolerálta a vizsgálati készítményt. A kiindulás utáni első tumorértékelést a randomizációt követő 12. héten (± 7 nap) végezték el. Az ezt követő tumorértékeléseket a 60. hétig 6 hetente (± 7 nap), majd a kezelési módokat nem ismerő, független központi felülvizsgáló (Blinded Independent Central Review, BICR) által megerősített radiológiai progresszióig 12 hetente (± 14 nap) végezték. Az elsődleges hatásossági végpont a BICR által meghatározott progressziómentes túlélés (PFS) volt. A további hatásossági mutatók közé tartozott az OS és az ORR, mint kulcsfontosságú másodlagos végpontok.

A kiindulási jellemzők általában egyensúlyban voltak a két csoport között. A medián életkor 61 év volt (tartomány: 28–90), 38,4%-uk ≥ 65 éves és 9,5%-uk ≥ 75 éves volt. A betegek többsége férfi (73,9%) és fehérbőrű (81,9%) volt. A betegek nyolc százaléka ázsiai volt, és a betegek 23,2%-ánál, illetve 76,5%-ánál volt a kiindulási KPS sorrendben 70–80%, és 90–100% között. A betegek IMDC kockázati kategóriák szerinti megoszlása: 22,6% jó, 57,6% intermediér és 19,7% rossz prognózisú. A tumor PD-L1 -expressziója szempontjából a betegek 72,5%-ánál a PD-L1-expresszió $< 1\%$ vagy nem meghatározható, valamint 24,9%-uknál a PD-L1 expresszió $\geq 1\%$ volt. A betegek 11,5%-ánál sarcomatoid jellegű tumorok voltak jelen. A kezelés medián időtartama 14,26 hónap volt (tartomány: 0,2–27,3 hónap) a nivolumabbal és kabozantinibbel kezelt betegeknél, és 9,23 hónap volt (tartomány: 0,8–27,6 hónap) a szunitinibbel kezelt betegeknél.

A vizsgálat statisztikailag szignifikáns előnyt igazolt a PFS, az OS és az ORR vonatkozásában a kabozantinibbel kombinált nivolumabra randomizált betegeknél a szunitinibbel összehasonlítva. Az elsődleges elemzésből származó hatásossági eredményeket (legalább 10,6 hónapos és medián 18,1 hónapos utánkövetés) a 18. táblázat mutatja be.

18. táblázat: Hatásossági eredmények (CA2099ER)

	nivolumab + kabozantinib (n = 323)	szunitinib (n = 328)
Progressziómentes túlélés		
Események	144 (44,6%)	191 (58,2%)
Relatív hazard ^a	0,51	
95%-os CI	(0,41; 0,64)	
p-érték ^{b, c}	< 0,0001	
Medián (95%-os CI) ^d	16,59 (12,45; 24,94)	8,31 (6,97 9,69)
Teljes túlélés		
Események	67 (20,7%)	99 (30,2%)
Relatív hazard ^a	0,60	
98,89%-os CI	(0,40; 0,89)	
p-érték ^{b, c, e}	0,0010	
Medián (95%-os CI)	N.B.	N.B. (22,6; N.B.)
Arány (95%-os CI)		
A 6. hónapban	93,1 (89,7; 95,4)	86,2 (81,9 89,5)
Megerősített objektív válasz (BICR)		
(95%-os CI) ^f	180 (55,7%) (50,1; 61,2)	89 (27,1%) (22,4; 32,3)
ORR különbség (95%-os CI) ^g	28,6 (21,7; 35,6)	
p-érték ^h	< 0,0001	
Teljes válasz (CR)	26 (8,0%)	15 (4,6%)
Részleges válasz (PR)	154 (47,7%)	74 (22,6%)
Stabil betegség (SD)	104 (32,2%)	138 (42,1%)
A válaszadásadás medián időtartama^d		
Hónap (tartomány)	20,17 (17,31; NB.)	11,47 (8,31; 18,43)
A válaszadásig eltelt medián időtartam		
Hónap (tartomány)	2,83 (1,0–19,4)	4,17 (1,7–12,3)
^a	Stratifikált Cox-féle arányos hazard modell. A relatív hazard a nivolumab–kabozantinib-kombinációnak a szunitinibhez viszonyított aránya.	
^b	Az IMDC prognosztikai kockázati pontszám (0, 1–2, 3–6), a PD-L1-tumorexpresszió ($\geq 1\%$ versus $< 1\%$ vagy nem meghatározható) és a régió (USA/Kanada/Nyugat-Európa/Észak-Európa, a világ többi országa) alapján stratifikált logrank-próba, az IRT-ben rögzítettek szerint.	
^c	A stratifikált rendszeres logrank-próbából származó kétoldalas p-értékek.	
^d	Kaplan-Meier-becslések alapján.	
^e	A statisztikai szignifikancia határértéke: p-érték $< 0,0111$.	
^f	CI-érték a Clopper–Pearson-módszer alapján.	
^g	Az objektív válaszarányban megfigyelt, rétegekre korrigált különbség (nivolumab + kabozantinib – szunitinib) a DerSimonian–Laird-módszer alapján.	
^h	A CMH-próbából származó kétoldalas p-érték.	

NB = nem becsülhető

A PFS elsődleges elemzése magába foglalta az új daganatellenes kezelés cenzorálását is (18. táblázat). Az új daganatellenes kezelés cenzorált, illetve nem cenzorált PFS-eredményei konzisztensek voltak.

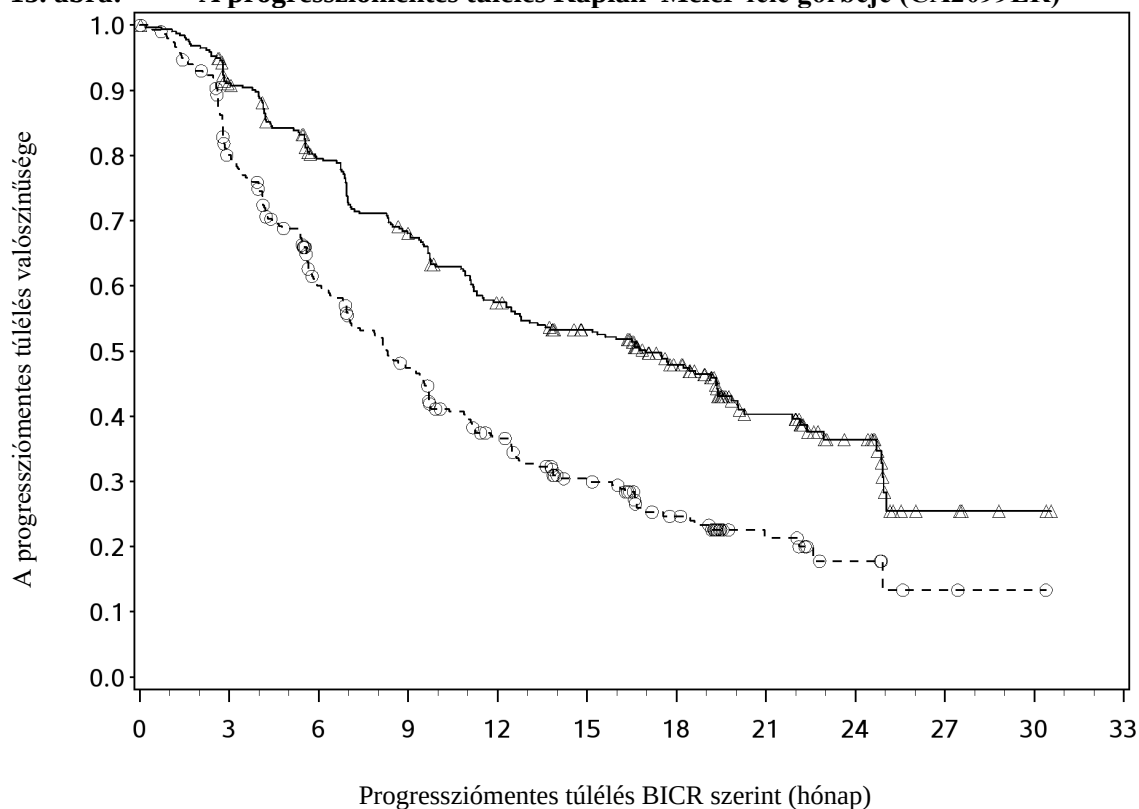
A kabozantinibbel kombinált nivolumab-karon PFS-előnyt figyeltek meg a szunitinibbel szemben, függetlenül az IMDC kockázati kategóriától. A jó prognózisú csoportban a medián PFS-t nem érték el a kabozantinibbel kombinált nivolumab-karon; a medián PFS 12,81 hónap volt a szunitinib-karon (HR = 0,60; 95%-os CI: 0,37–0,98). Az intermediér prognózisú csoportban a medián PFS a kabozantinibbel kombinált nivolumab-karon 17,71 hónap, illetve a szunitinib-karon 8,38 hónap volt (HR = 0,54; 95%-os CI: 0,41–0,73). A rossz prognózisú csoportban a medián PFS a kabozantinibbel

kombinált nivolumab-karon 12,29 hónap, és a szunitinib-karon 4,21 hónap volt (HR = 0,36; 95%-os CI: 0,23–0,58).

A kabozantinibbel kombinált nivolumab-karon PFS-előnyt figyeltek meg a szunitinibbel szemben, a tumor PD-L1-expressziójától függetlenül. A tumor PD-L1-expresszió $\geq 1\%$ esetén a medián PFS a kabozantinibbel kombinált nivolumab-karon 13,08 hónap, illetve a szunitinib-karon 4,67 hónap volt (HR = 0,45; 95%-os CI: 0,29–0,68). A tumor PD-L1-expresszió $< 1\%$ esetén a medián PFS a kabozantinibbel kombinált nivolumab-karon 19,84 hónap, a szunitinib-karon 9,26 hónap volt (HR = 0,50; 95%-os CI: 0,38–0,65).

A PFS és az OS aktualizált elemzését akkor végezték, amikor az összes betegnél legalább 16,0 hónapig tartott a követés és a medián követés 23,5 hónap volt (lásd 15. és 16. ábra). A PFS-re vonatkozó relatív hazard 0,52 volt (95%-os CI: 0,43–0,64). Az OS-re vonatkozó relatív hazard 0,66 volt (95%-os CI: 0,50–0,87). Az IMDC kockázati kategóriák és a PD-L1-expressziószintek alcsoportjainak aktualizált hatásossági adatai (PFS és OS) megerősítették az eredeti eredményeket. Az aktualizált elemzés szerint a medián PFS-t elérték a jó prognózisú csoportban.

15. ábra: A progressziómentes túlélés Kaplan–Meier-féle görbéje (CA2099ER)

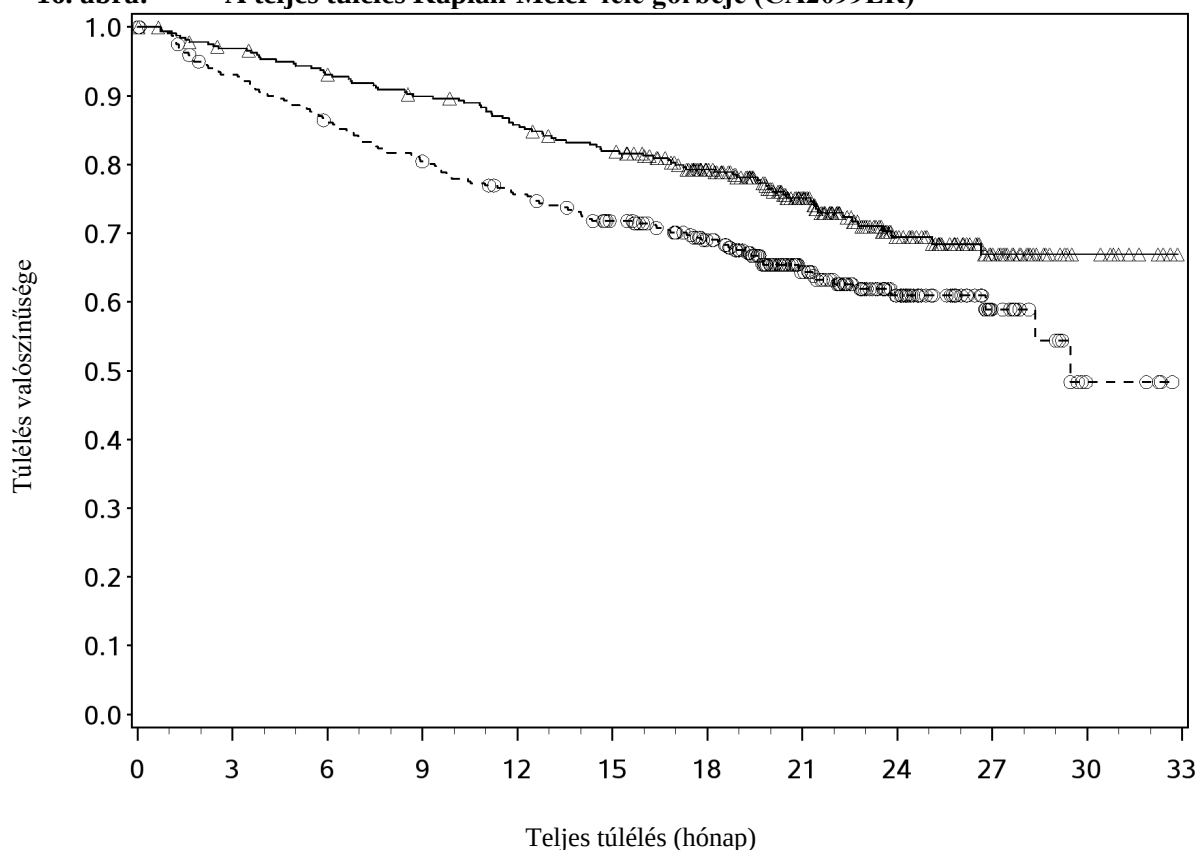


A veszélyeztetett betegek száma

Nivolumab + kabozantinib											
323	280	236	201	166	145	102	56	26	5	2	0
Szunitinib											
328	230	160	122	87	61	37	17	7	2	1	0

---△--- Nivolumab + kabozantinib (események: 175/323), medián és 95,0%-os CI: 16,95 (12,58; 19,38)
 ---○--- Szunitinib (események: 206/328), medián és 95,0%-os CI: 8,31 (6,93; 9,69)

16. ábra: A teljes túlélés Kaplan-Meier-féle görbéje (CA2099ER)



A veszélyeztetett betegek száma

Nivolumab + kabozantinib

323 308 295 283 269 255 220 147 84 40 10 0

Szunitinib

328 295 272 254 236 217 189 118 62 22 4 0

---△--- Nivolumab + kabozantinib (események: 86/323), medián és 95%-os CI: NB

---○--- Szunitinib (események: 116/328), medián és 95%-os CI: 29,47 (28,35; NB)

Fej-nyaki laphámsejtes carcinoma

Intravénás gyógyszerforma

A metasztatizáló vagy recidiváló fej-nyaki laphámsejtes carcinoma kezelésére monoterápiában adott 3 mg/ttkg nivolumab biztonságosságát és hatásosságát egy III. fázisú, randomizált, nyílt elrendezésű vizsgálatban (CA209141) értékelték. A vizsgálatban olyan, szövettanilag igazolt, visszatérő vagy metasztatikus SCCHN (szájüreg, garat, gége), III/IV. stádiumú, és helyi kezelésre alkalmatlan (műtét vagy sugárkezelés kemoterápiával vagy anélkül) betegek (18 éves vagy idősebb) vettek részt, akiknél egy platinabázisú terápiás rezsim alatt, vagy azt követően 6 hónapon belül a betegség progresszióját tapasztalták, és a betegek ECOG-teljesítményszám-pontszáma 0 vagy 1 volt. A korábbi platina-alapú kezelést adjuváns vagy neoadjuváns kezelésként, primer, recidív vagy metasztatizáló betegség esetén alkalmazták. A betegeket a daganat PD-L1- vagy humán papilloma vírus (HPV) státuszára való tekintet nélkül vonták be a vizsgálatba. Azokat a betegeket, akiknek aktív autoimmun betegségük, immunszuppressziót igénylő egészségi állapotuk, recidív vagy metasztatizáló nasopharynx carcinomájuk, laphámsejtes carcinoma típusú, ismeretlen eredetű primer tumoruk, nyálmirigy- vagy nem laphámsejtes szövettanú tumoruk (pl. nyálkahártya melanoma) vagy aktív agyi vagy leptomeningealis metasztázisuk volt, kizárták a vizsgálatból. Az agyi metastasisokkal kezelt betegek akkor voltak beválogathatók, ha a beválogatás előtt legalább 2 héttel neurológiai szempontból visszatértek a kiindulási szintre, és vagy leállították őket a kortikoszteroidokról, vagy stabil vagy csökkenő dózisban, napi < 10 mg prednizon ekvivalenst kaptak.

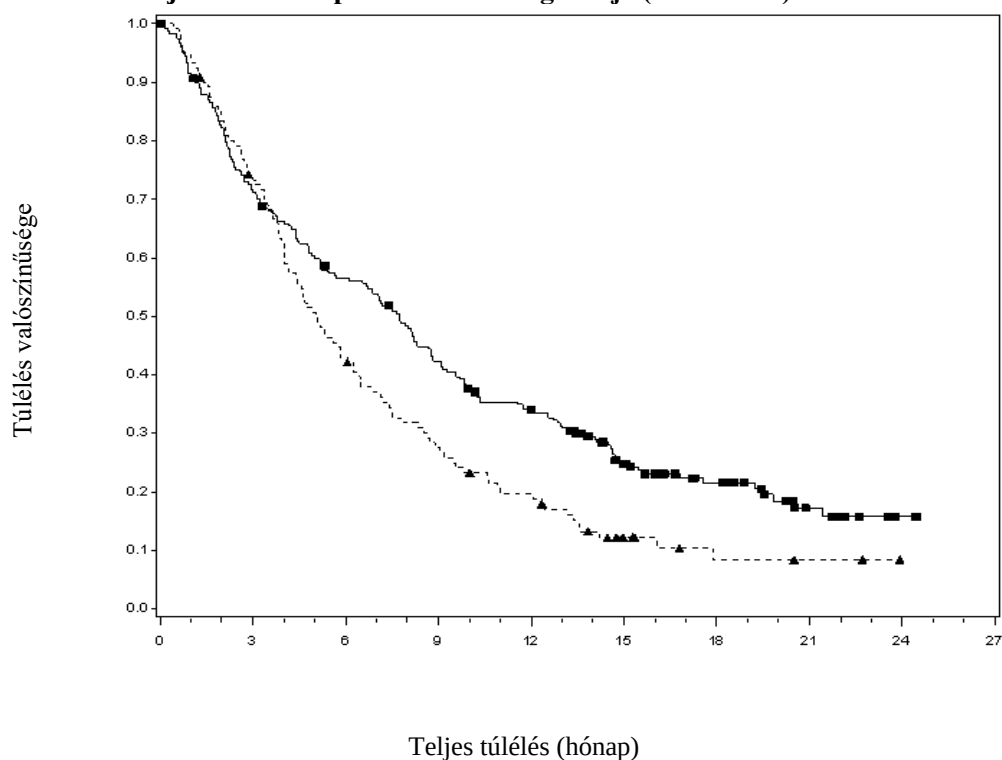
Összesen 361 beteget randomizáltak, akik vagy 3 mg/ttkg, intravénásan 60 perc alatt beadott nivolumabot (n = 240) kaptak minden 2. héten, vagy a vizsgálatot végző választása alapján a következők valamelyikét: cetuximab (n = 15) 400 mg/m² telítő dózist követően hetente 250 mg/m² dózisban, vagy metotrexát (n = 52) 40–60 mg/m² hetente, vagy docetaxel (n = 54) 30–40 mg/m² hetente. A randomizációt a korábbi cetuximab-kezelés alapján stratifikálták. A kezelést addig folytatták, amíg kedvező klinikai hatás volt észlelhető, vagy amikortól a kezelés már nem volt tovább tolerálható. A RECIST 1.1-es verziója szerinti daganat-értékeléseket 9 héttel a randomizáció után végezték, majd azt követően 6 hetente folytatták. A kezdeti, a vizsgálatot végző által a RECIST 1.1-es verziója szerinti kritériumok alapján definiált progresszió utáni kezelés akkor volt megengedett a nivolumabot kapó betegeknél, ha a vizsgálatot végző által meghatározva a betegnél kedvező klinikai hatás mutatkozott, és tolerálta a kezelést. Az elsődleges hatásossági végpont mértéke a teljes túlélés (OS) volt. A másodlagos hatásossági végpont mértéke a vizsgálatot végző által értékelt progressziómentes túlélés (PFS) és objektív válaszadási arány (ORR) volt. A hatásosságnak a daganat előre meghatározott 1%-os, 5%-os és 10%-os PD-L1-expressziós szintje esetén történő értékeléséhez további, előre meghatározott alcsoport-analíziseket végeztek.

A vizsgálat előtti, daganatból származó szövetmintákat a randomizáció előtt szisztematikusan összegyűjtötték, hogy a hatásosságnak a tumor PD-L1-expressziója szerinti, előre megtervezett analízisét elvégezzék. A daganat PD-L1-expresszióját PD-L1 immunhisztokémiai (IHC) 28-8 pharmDx vizsgálattal határozták meg.

A kiindulási jellemzők általánosan egyensúlyban voltak a két csoportban. A medián életkor 60 év volt (tartomány: 28–83), 31%-uk ≥ 65 éves és 5%-uk ≥ 75 éves, 83%-uk férfi, és 83%-uk fehérbőrű volt. A kiindulási ECOG-teljesítménystatusz-pontszám 0 (20%) vagy 1 (78%) volt, 77% volt korábban/aktuálisan dohányzó, 90%-nak volt IV. stádiumú betegsége, 66%-nak volt két vagy több léziója, sorrendben 45%, 34% és 20% kapott korábban 1, 2 vagy 3 vagy több vonal szisztémás kezelést, és 25%-nál volt pozitív a HPV-16 státusz.

Egy minimum 11,4 hónapos követési idővel a vizsgálat a nivolumabra randomizált betegeknél a teljes túlélés statisztikailag szignifikáns javulását igazolta, a vizsgálatot végző által választott kezeléssel összehasonlítva. A teljes túlélés Kaplan–Meier-féle görbéit a 17. ábra mutatja be. A hatásossági eredményeket a 19. táblázat mutatja be.

17. ábra: A teljes túlélés Kaplan–Meier-féle görbéje (CA209141)



A kockázatnak kitett betegek száma

Nivolumab	240	169	132	98	76	45	27	12	3
A vizsgálatot végző által választott kezelés	121	88	51	32	22	9	4	3	0

—■— Nivolumab 3 mg/ttkg (események: 184/240), medián és 95%-os CI: 7,72 (5,68; 8,77)
 ---▲--- A vizsgálatot végző által választott kezelés (események: 105/121), medián és 95%-os CI: 5,06 (4,04; 6,24)

19. táblázat: Hatásossági eredmények (CA209141)

	nivolumab (n = 240)	A vizsgálatot végző által választott kezelés (n = 121)
Teljes túlélés		
Események	184 (76,7%)	105 (86,8%)
Relatív házárda ^a		0,71
(95%-os CI)		(0,55; 0,90)
p-érték ^b		0,0048
Medián (95%-os CI) (hónap)	7,72 (5,68; 8,77)	5,06 (4,04; 6,24)
Arány (95%-os CI) a 6. hónapban	56,5 (49,9; 62,5)	43,0 (34,0; 51,7)
Arány (95%-os CI) a 12. hónapban	34,0 (28,0; 40,1)	19,7 (13,0; 27,3)
Arány (95%-os CI) a 18. hónapban	21,5 (16,2; 27,4)	8,3 (3,6; 15,7)
Progressziómentes túlélés		
Események	204 (85,0%)	104 (86,0%)
Relatív házárda		0,87
95%-os CI		(0,69; 1,11)
p-érték		0,2597
Medián (95%-os CI) (hónap)	2,04 (1,91; 2,14)	2,33 (1,97; 3,12)
Arány (95%-os CI) a 6. hónapban	21,0 (15,9; 26,6)	11,1 (5,9; 18,3)
Arány (95%-os CI) a 12. hónapban	9,5 (6,0; 13,9)	2,5 (0,5; 7,8)

	nivolumab (n = 240)	A vizsgálatot végző által választott kezelés (n = 121)
Megerősített objektív válasz^c	32 (13,3%)	7 (5,8%)
(95%-os CI)	(9,3; 18,3)	(2,4; 11,6)
Esélyhányados (95%-os CI)	2,49 (1,07; 5,82)	
Teljes remisszió (CR)	6 (2,5%)	1 (0,8%)
Részleges remisszió (PR)	26 (10,8%)	6 (5,0%)
Stabil betegség (SD)	55 (22,9%)	43 (35,5%)
A válaszig eltelt medián időtartam		
Hónap (tartomány)	2,1 (1,8–7,4)	2,0 (1,9–4,6)
A válasz medián időtartama		
Hónap (tartomány)	9,7 (2,8–20,3+)	4,0 (1,5+–8,5+)

^a Stratifikált arányossági házard modellből származik.

^b A p-érték a korábbi cetuximab-kezelés szerint stratifikált lograng-próbából származik. A megfelelő O'Brien–Fleming-féle hatásossági határérték szignifikancia-szint 0,0227.

^c A nivolumab-csoportban két beteg teljes remissziót, hét beteg pedig részleges remissziót mutatott, akiknél a tumor PD-L1-expressziója < 1% volt.

Mennyiségileg meghatározható tumor PD-L1-expressziót a nivolumab-csoport betegeinek 67%-ánál és a vizsgálatot végző választása szerinti kezelési csoport betegeinek 82%-ánál mértek. A daganatok PD-L1-expressziós szintje kiegyensúlyozott volt a két terápiás csoport között (nivolumab vs. a vizsgálatot végző által választott kezelés) a daganat minden előre meghatározott PD-L1-expressziós szintjén: $\geq 1\%$ (55% vs. 62%), $\geq 5\%$ (34% vs. 43%) vagy $\geq 10\%$ (27% vs. 34%).

A nivolumab-csoport PD-L1-et expresszáló tumorú betegeinél, az összes előre meghatározott expressziós szinten a túlélés javulásának nagyobb valószínűségét igazolták, mint a vizsgálatot végző által választott kezelés esetén. A teljes túlélésben mutatkozó kedvező hatás mértéke a daganat $\geq 1\%$ -os, $\geq 5\%$ -os vagy $\geq 10\%$ -os PD-L1-expressziós szintjein konzisztens volt (lásd 20. táblázat).

20. táblázat: Teljes túlélés a daganat PD-L1-expressziója alapján (CA209141)

PD-L1 expresszió	nivolumab	A vizsgálatot végző által választott kezelés	
OS a tumor PD-L1 expresszió alapján			
	Az események száma (a betegek száma)		Nem stratifikált relatív hazárd (95%-os CI)
< 1%	56 (73)	32 (38)	0,83 (0,54; 1,29)
$\geq 1\%$	66 (88)	55 (61)	0,53 (0,37; 0,77)
$\geq 5\%$	39 (54)	40 (43)	0,51 (0,32; 0,80)
$\geq 10\%$	30 (43)	31 (34)	0,57 (0,34; 0,95)

Egy feltáró jellegű, nem validált vizsgálatot alkalmazó post-hoc analízisben mind a tumorsejt PD-L1 expressziót, mind a daganat-asszociált immunsejt (tumour-associated immune cell – TAIC) PD-L1 expressziót elemezték a nivolumab, valamint a vizsgálatot végző által választott kezelés által kiváltott terápiás hatás mértékének összehasonlítására. Ez az elemzés azt mutatta, hogy a nivolumab kedvező hatása nemcsak a tumorsejt PD-L1 expressziója, hanem a daganat asszociált immunsejt PD-L1 expressziója esetén is előnyösnek mutatkozott a vizsgálatot végző által választott kezelés hatásához viszonyítva (lásd 21. táblázat). Az alcsoportok betegeinek kis száma, valamint az analízis feltáró jellege miatt határozott következtetések nem vonhatók le ezekből az adatokból.

21. táblázat: Hatásosság a tumorsejt és a daganatasszociált immunsejt PD-L1 expressziója alapján (CA209141)

	Teljes túlélés mediánja ^a (hónap)		Progressziómentes túlélés mediánja ^a (hónap)		Objektív válaszadási arány (%)	
	Relatív hazard ^b (95%-os CI)		Relatív hazard ^b (95%-os CI)		(95%-os CI) ^c	
	nivolumab	a vizsgálatot végző által választott kezelés	nivolumab	a vizsgálatot végző által választott kezelés	nivolumab	a vizsgálatot végző által választott kezelés
PD-L1 ≥ 1%, PD-L1+ TAIC gazdag^d (61 nivolumab, 47 a vizsgálatot végző által választott kezelés)	9,10 0,43 (0,28; 0,67)	4,60	3,19 0,48 (0,31; 0,75)	1,97	19,7 (10,6; 31,8)	0 (0; 7,5)
PD-L1 ≥ 1%, PD-L1+ TAIC szegény^d (27 nivolumab, 14 a vizsgálatot végző által választott kezelés)	6,67 0,89 (0,44; 1,80)	4,93	1,99 0,93 (0,46; 1,88)	2,04	11,1 (2,4; 29,2)	7,1 (0,2; 33,9)
PD-L1 < 1%, PD-L1+ TAIC gazdag^d (43 nivolumab, 25 a vizsgálatot végző által választott kezelés)	11,73 0,67 (0,38; 1,18)	6,51	2,10 0,96 (0,55; 1,67)	2,73	18,6 (8,4; 33,4)	12,0 (2,5; 31,2)
PD-L1 < 1%, PD-L1+ TAIC szegény^d (27 nivolumab, 10 a vizsgálatot végző által választott kezelés)	3,71 1,09 (0,50; 2,36)	4,85	1,84 1,91 (0,84; 4,36)	2,12	3,7 (< 0,1; 19,0)	10,0 (0,3; 44,5)

^a A teljes túlélést és a progressziómentes túlélést a Kaplan-Meier-féle módszerrel becsülték.

^b A relatív hazard minden egyes alcsoport esetén a Cox-féle arányos hazard modellből származott, ahol a kezelés volt az egyetlen kovariáns.

^c Az objektív válaszadási arányra vonatkozó konfidencia intervallumot a Clopper-Pearson módszer alkalmazásával számították.

^d A tumor mikrokörnyezetében a PD-L1+ TAIC-ot kvalitatív módon értékelték, és a patológiai értékelés alapján „számos”, „közepes” és „ritka” csoportokba sorolták. A „számos” és „közepes” csoportokat összevonták, és ez alkotja a „gazdag” csoportot.

Azokat a betegeket, akiknél a vizsgálatot végző értékelése szerint a primer tumor lokalizációja az oropharynx volt, HPV-re is vizsgálták (p16 immunhisztokémiával [IHC] határozták meg). A teljes túlélésre gyakorolt kedvező hatást a HPV-státuszra való tekintet nélkül megfigyelték (HPV-pozitív: HR = 0,63; 95%-os CI: 0,38; 1,04; HPV-negatív: HR = 0,64; 95%-os CI: 0,40; 1,03; nem ismert HPV: HR = 0,78; 95%-os CI: 0,55; 1,10).

A betegek által jelentett eredményeket az EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-H&N35, valamint a 3-szintes EQ-5D kérdőívek alkalmazásával értékelték. A 15 hetes követés során a nivolumabbal kezelt betegeknél stabilak voltak a betegek által jelentett eredmények, miközben a vizsgálatot végző választása alapján kezelteknél jelentősen csökkentek a funkciók (pl. fizikális, szerep és társadalmi),

romlott az egészségi állapot, és fokozódtak a tünetek (pl. fáradtság, dyspnoe, étvágytalanság, fájdalom, szenzoros problémák, társadalmi érintkezési problémák). A betegek által jelentett eredményekre vonatkozó adatokat a nyílt elrendezésű vizsgálati tervezet kontextusában kell értelmezni, és ezért óvatosan kell értékelni.

Urothelialis carcinoma

Előrehaladott urothelialis carcinoma kezelése

Intravénás gyógyszerforma

A kemoterápiával kombinált nivolumab és a kemoterápia randomizált, nyílt, III. fázisú összehasonlító vizsgálata (CA209901)

A ciszplatinnal és gemcitabinnal kombinációban alkalmazott nivolumab-kezelés, majd ezt követő nivolumab monoterápia biztonságosságát és hatásosságát értékelték a randomizált, nyílt elrendezésű CA209901 vizsgálatban a ciszplatin-kezelésre alkalmas, nem reszekábilis vagy metasztatikus urothelialis carcinomában szenvedő betegeknél. A vizsgálatban olyan (18 éves vagy annál idősebb) betegek vettek részt, akiknél szövettani vagy citológiai lelettel igazolt metasztatikus vagy műtétileg nem reszekálható átmeneti sejtes urothelium carcinoma (TCC) áll fenn, amely érintheti a vesemedencét, az uretert, a húgyhólyagot vagy az urethrát, és akik alkalmasak a ciszplatin- és gemcitabin-kezelésre. Kismértékű szövettani variációk (összességében < 50%) elfogadhatók voltak (a domináns szövettani komponensnek a TCC-nek kellett lennie). Feltétel volt minden betegnél a komputertomográfus (CT) vagy mágnesesrezonanciás képalkotó vizsgálattal (MR a RECIST 1.1 kritériumok alapján a mérhető betegség igazolása. Korábbi szisztémás daganatellenes terápia a metasztatikus vagy műtétileg nem reszekálható urothelialis carcinoma kezelésére nem volt megengedett. A korábbi neoadjuváns kemoterápia vagy korábbi radikális cystectomiát követő adjuváns platinaalapú kemoterápia megengedett volt, amennyiben a betegség kiújulására a terápia befejezését követő 12 hónapon túl került sor. A korábbi intravesicalis terápia megengedett volt, ha a befejezése és a vizsgálati kezelés megkezdése között legalább 4 hét eltelt. Kuratív célú sugárterápia (kemoterápiával együtt vagy anélkül) megengedett volt, ha a kezelés befejezése és a bevétele között ≥ 12 hónap eltelt. Palliatív sugárterápia megengedett volt, amennyiben legalább 2 héttel a terápia előtt befejeződött.

Összesen 608 beteget randomizáltak a ciszplatinnal és gemcitabinnal kombinációban alkalmazott nivolumab csoportba ($n = 304$) vagy a ciszplatin és gemcitabin csoportba ($n = 304$). A randomizálás rétegzése a daganat PD-L1 státusza ($\geq 1\%$ vagy $< 1\%$, illetve nem meghatározott) és a májjátét (igen vagy nem) alapján történt. A medián életkor 65 év volt (tartomány: 32-86), a betegek 51%-a volt ≥ 65 éves, a betegek 12%-a volt ≥ 75 éves, 23% volt ázsiai, 72% volt fehér, 0,3% volt fekete; 77% volt férfi és 23% volt nő. A kiindulási ECOG-teljesítménystátusz 0 (53%) vagy 1 (46%) volt. A ciszplatinnal és gemcitabinnal kombinált nivolumab karon lévő betegek háromhetente kaptak 360 mg nivolumab-kezelést ciszplatinnal és gemcitabinnal kombinációban legfeljebb 6 cikluson keresztül, majd ezt követően a betegek 480 mg nivolumab monoterápiát kaptak négyhetente, összesen legfeljebb 24 hónapon keresztül. A betegek a gemcitabint 1000 mg/m² iv. dózisban kapták 30 percen keresztül beadva a háromhetes kezelési ciklus 1. és 8. napján, a ciszplatint pedig 70 mg/m² iv. dózisban kapták 30-120 percen keresztül beadva a háromhetes kezelési ciklus 1. napján. Összesen 92 beteg (49 beteg a ciszplatinnal és gemcitabinnal kombinációban alkalmazott nivolumab karon és 43 beteg a ciszplatin és gemcitabin karon) váltott ciszplatinnal karboplatinra legalább egy ciklus ciszplatin-kezelést követően.

A vizsgálat a ciszplatinnal és gemcitabinnal kombinációban alkalmazott nivolumabbal kezelt betegeknél a teljes túlélésben (OS) és a progressziómentes túlélésben (PFS) megmutatkozó statisztikailag szignifikáns előnyt igazolt a csak ciszplatinnal és gemcitabinnal kezelt betegekhez képest. A hatásossági eredményeket a 22. táblázat, valamint a 18. és 19. ábra mutatja be.

22. táblázat: Hatásossági eredmények (CA209901)

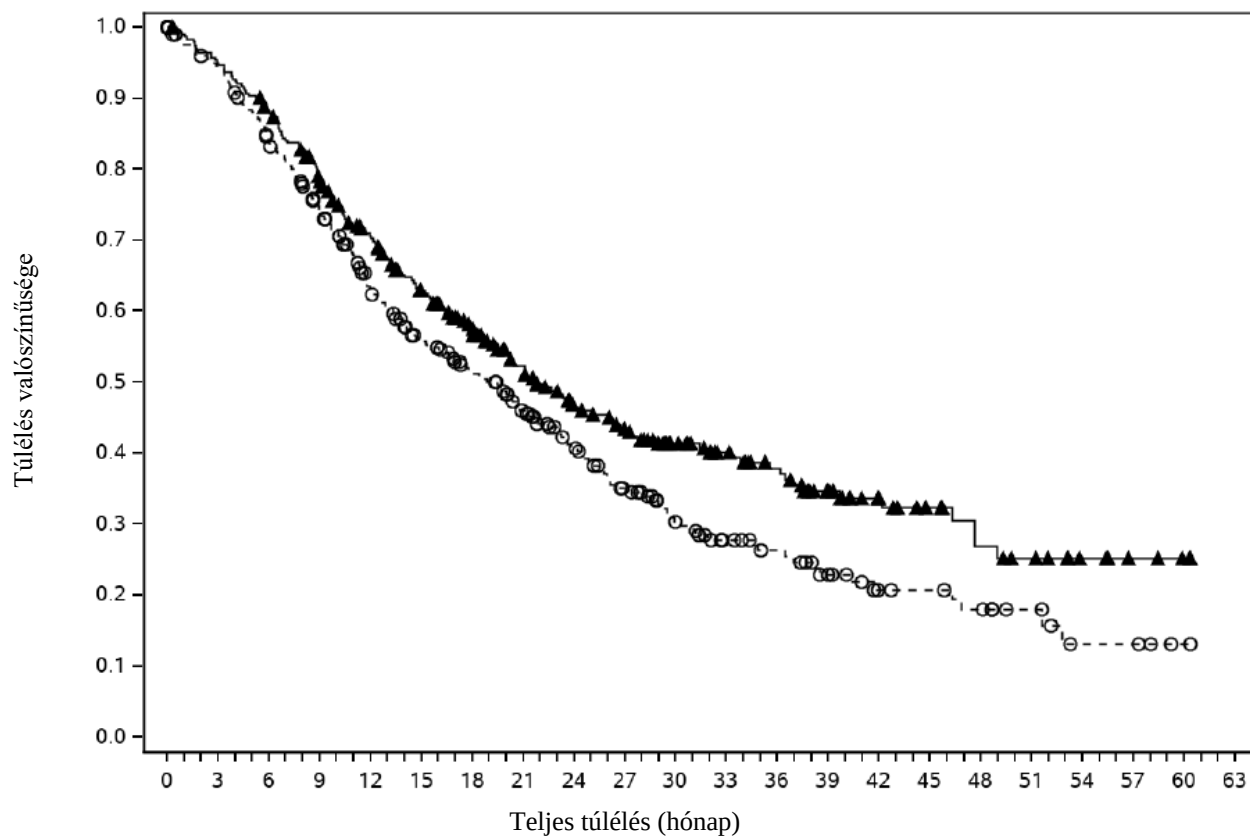
	nivolumab és ciszplatin- gemcitabin kemoterápia (n = 304)	ciszplatin-gemcitabin kemoterápia (n = 304)
Teljes túlélés^a		
Események	172 (56,6)	193 (63,5)
Medián (hónapok) (95%-os CI)	21,7 (18,6; 26,4)	18,9 (14,7; 22,4)
Relatív hazard (95%-os CI) ^b	0,78 (0,63; 0,96)	
p-érték ^c	0,0171	
Progressziómentes túlélés^a		
Események	211 (69,4)	191 (62,8)
Medián (hónapok) (95%-os CI)	7,92 (7,62; 9,49)	7,56 (6,05; 7,75)
Relatív hazard (95%-os CI) ^b	0,72 (0,59; 0,88)	
p-érték ^c	0,0012	
Objektív válaszarány		
Reagálók (95%-os CI)	175 (57,6) (51,8; 63,2)	131 (43,1) (37,5; 48,9)

^a Kaplan-Meier becslések alapján

^b Rétegzett Cox-féle arányos hazard modell.

^c Stratifikált logrank-próbából származó kétoldalas p-érték.

18. ábra: A teljes túlélés Kaplan-Meier-féle görbéi (CA209901)



A kockázatnak kitett betegek száma

Nivolumab + gemcitabin-ciszplatin kemoterápia

304 286 264 228 196 167 142 119 97 84 69 58 48 36 25 20 15 12 7 4 2 0

Gemcitabin-ciszplatin kemoterápia

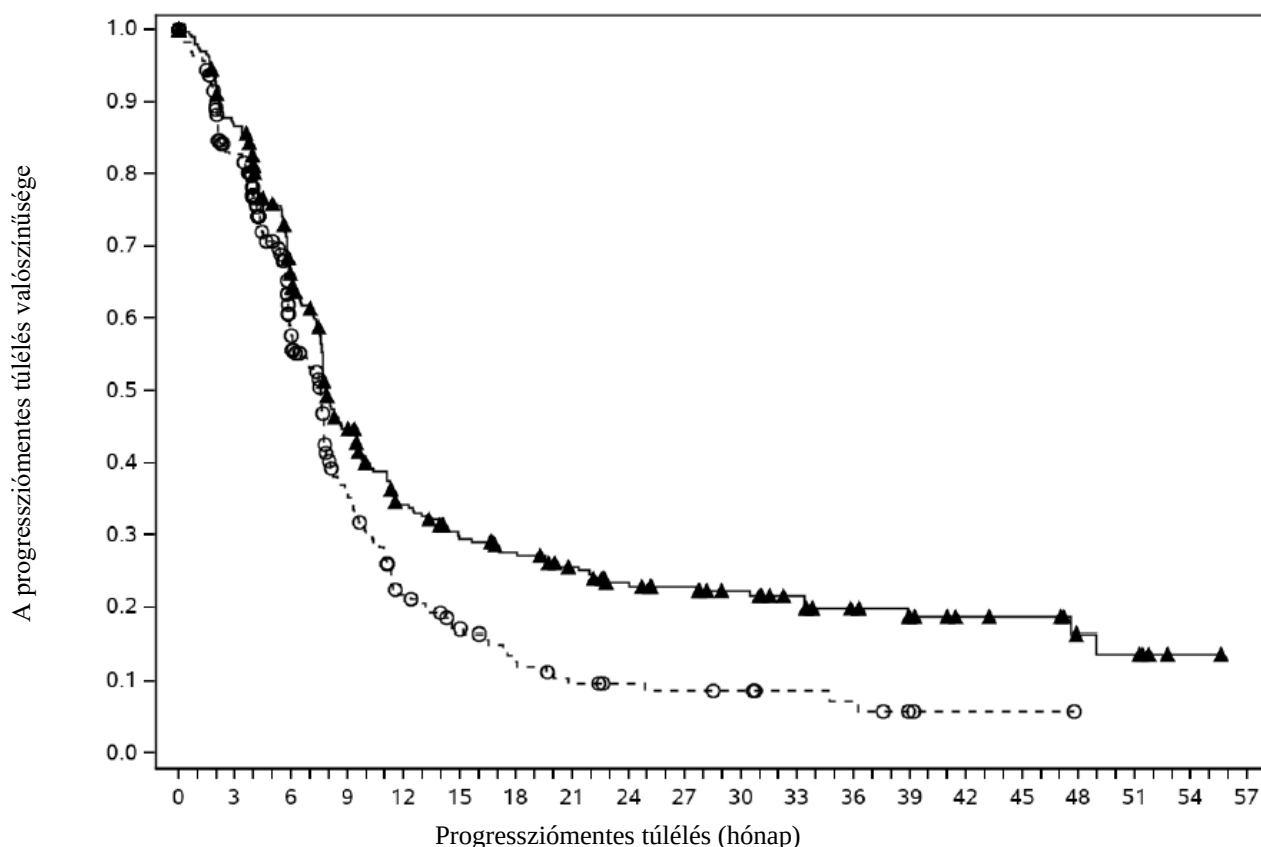
304 277 242 208 166 140 122 102 82 65 49 39 33 24 17 16 13 9 4 4 1 0

---▲--- Nivolumab + gemcitabin-ciszplatin kemoterápia (események: 172/304), medián és 95%-os CI:
21,72 (18,63; 26,38)

---○--- Gemcitabin-ciszplatin kemoterápia (események: 193/304), medián és 95%-os CI:
18,85 (14,72; 22,44)

A klinikai vizsgálati adatzárás alapján: 2023. máj. 9., minimális utánkövetési idő 7,4 hónap

19. ábra: A progressziómentes túlélés Kaplan–Meier-féle görbéi (CA209901)



A kockázatnak kitett betegek száma

Nivolumab + gemcitabin-ciszplatin kemoterápia

304 253 179 116 82 65 57 49 41 36 31 26 19 14 11 10 10 6 5 1 0

Gemcitabin-ciszplatin kemoterápia

304 223 119 63 35 25 17 12 12 10 9 8 6 5 2 1 1 0 0 0 0

---▲--- Nivolumab + gemcitabin-ciszplatin kemoterápia (események: 211/304), medián és 95%-os CI: 7,92 (7,62; 9,49)

---○--- Nivolumab + gemcitabin-ciszplatin kemoterápia (események: 191/304), medián és 95%-os CI: 7,56 (6,05; 7,75)

A klinikai vizsgálati adatzárás alapján: 2023. máj. 9., minimális utánpótlási idő 7,4 hónap

A PFS elsődleges elemzésének része volt az új daganatellenes kezelés cenzorálása a betegség progressziója előtt (22. táblázat). A betegség progressziója előtt alkalmazott új daganatellenes kezelés cenzorálásával kapott, illetve nem cenzorált PFS-eredmények konzisztensek voltak.

Intravénás gyógyszerforma

Nyílt elrendezésű, II. fázisú vizsgálat (CA209275)

A lokálisan előrehaladott vagy metasztatizáló urothelialis carcinoma kezelésére monoterápiában adott 3 mg/ttkg nivolumab biztonságosságát és hatásosságát egy II. fázisú, multicentrikus, nyílt elrendezésű, egykaros vizsgálatban (CA209275) értékelték.

A vizsgálatban olyan (18 éves vagy idősebb) betegek vettek részt, akiknek előrehaladott, vagy metasztatizáló betegsége a platina-tartalmú kemoterápia alatt vagy azt követően progrediált, vagy akiknek a betegsége a platina-tartalmú kemoterápiával végzett neoadjuváns vagy adjuváns kezelést követő 12 hónapon belül progrediált. A betegek ECOG-teljesítményszám-pontszáma 0 vagy 1 volt, és a daganatuk PD-L1 státuszára való tekintet nélkül kerültek bevonásra. Azokat a betegeket, akiknek aktív agyi metasztázisai vagy leptomeningealis metasztázisai voltak, aktív autoimmun betegségeik

volt, vagy egészségi állapotuk szisztémás immunszuppressziót igényelt, kizárták a klinikai vizsgálatból. Azokat a betegeket, akik korábban több mint 2 vonalnyi kemoterápiát kaptak és májmetasztázisaik voltak, kizárták a vizsgálatból.

Összesen 270 olyan beteg volt értékelhető a hatásosság szempontjából, aki 3 mg/ttkg, intravénásan 60 perc alatt beadott nivolumabot kapott minden 2. héten, a legalább 8,3 hónapos követési idő alatt. A kezelést addig folytatták, amíg kedvező klinikai hatás volt észlelhető, vagy amikortól a kezelés már nem volt tovább tolerálható. Az első daganat-értékeléseket 8 héttel a kezelés elkezdése után végezték, majd 8 hetente folytatták a 48. hétig, azt követően pedig 12 hetente a betegség progressziójáig vagy a kezelés abbahagyásáig, amelyik később következett be. A daganat-értékeléseket a kezelés abbahagyása után folytatták azoknál a betegeknél, akiknél a kezelést a progressziótól eltérő, egyéb okok miatt hagyták abba. A kezdeti, a vizsgálatot végző által a RECIST 1.1 verziója alapján definiált progresszió utáni kezelés akkor volt megengedett, ha a vizsgálatot végző által meghatározva a betegnél kedvező klinikai hatás mutatkozott, nem volt gyors progresszió, és tolerálta a vizsgálati készítményt. Az elsődleges hatásossági végpont mértéke a kezelési módokat nem ismerő, független központi felülvizsgáló (BICR) által meghatározott objektív válaszadási arány (ORR) volt. A hatásosság további mérésére szolgált még a válaszreakció időtartama, a progressziómentes túlélés (PFS) és a teljes túlélés (OS).

A medián életkor 66 év volt (tartomány: 38–90) 55%-uk ≥ 65 éves és 14%-uk ≥ 75 éves volt. A betegek többsége fehérbőrű (86%) és férfi (78%) volt. A kiindulási ECOG-teljesítményszatusz 0 (54%) vagy 1 (46%) volt.

23. táblázat: Hatásossági eredmények (CA209275)^a

	nivolumab (n = 270)
Megerősített objektív válasz	54 (20,0%)
(95%-os CI)	(15,4; 25,3)
Teljes remisszió (CR)	8 (3,0%)
Részleges remisszió (PR)	46 (17,0%)
Stabil betegség (SD)	60 (22,2%)
A válaszreakció medián időtartama^b	
Hónap (tartomány)	10,4 (1,9 ⁺ –12,0 ⁺)
A válaszig eltelt medián időtartam	
Hónap (tartomány)	1,9 (1,6; 7,2)
Progressziómentes túlélés	
Események (%)	216 (80)
Medián (95%-os CI) hónap	2,0 (1,9; 2,6)
Arány (95%-os CI) a 6. hónapban	26,1 (20,9; 31,5)
Teljes túlélés^c	
Események (%)	154 (57)
Medián (95%-os CI) hónap	8,6 (6,05; 11,27)
Arány (95%-os CI) a 12. hónapban	41,0 (34,8; 47,1)

A daganat PD-L1-expressziós szintje		
	< 1%	≥ 1%
Megerősített objektív válasz (95%-os CI)	16% (10,3; 22,7) n = 146	25% (17,7; 33,6) n = 124
A válaszreakció medián időtartama Hónap (tartomány)	10,4 (3,7; 12,0 ⁺)	Nem sikerült elérni (1,9 ⁺ ; 12,0 ⁺)
Progressziómentes túlélés		
Medián (95%-os CI) hónap	1,9 (1,8; 2,0)	3,6 (1,9; 3,7)
Arány (95%-os CI) a 6. hónapban	22,0 (15,6; 29,2)	30,8 (22,7; 39,3)
Teljes túlélés		
Medián (95%-os CI) hónap	5,9 (4,37; 8,08)	11,6 (9,10; NB)
Arány (95%-os CI) a 12. hónapban	34,0 (26,1; 42,1)	49,2 (39,6; 58,1)

„+” cenzorált megfigyelést jelez.

^a medián követési idő 11,5 hónap.

^b Az adatok a válaszreakció korlátozott időtartama miatt nem megbízhatóak.

^c 4 gyógyszerrel összefüggő haláleset, köztük: 1 pneumonitis, 1 akut légzési elégtelenség, 1 légzési elégtelenség és 1 cardiovascularis elégtelenség.

NB: nem becsülhető

Post-hoc, feltáró jellegű analízisekből származó eredmények azt mutatják, hogy azoknál a betegeknél, akiknél a daganat PD-L1-expressziója alacsony (pl. < 1%), vagy nincs PD-L1-expresszió, a betegek egyéb jellemző tulajdonságai (pl. májmetasztázisok, visceralis metasztázisok, 10 g/dl-nél alacsonyabb kiindulási haemoglobinszint és ECOG-teljesítménystatusz = 1) hozzájárulhatnak a klinikai kimenetelhez.

Intravénás gyógyszerforma

Nyílt elrendezésű, I/II. fázisú vizsgálat (CA209032)

A CA209032 vizsgálat egy olyan I/II. fázisú, nyílt elrendezésű, multikohorszos vizsgálat volt, amelynek része volt egy olyan, 78 betegből álló kohorsz is (beleértve 18 olyan beteget is, akik tervezett keresztezett elrendezésben 1 mg/ttkg ipilimumabbal kombinált 3 mg/ttkg nivolumab-kezelést kaptak), akiknél a bevonási kritériumok hasonlóak voltak az urothelialis carcinómában 3 mg/ttkg nivolumab monoterápiát alkalmazó CA209275 vizsgálatéhoz. A legalább 9 hónapos követésnél a vizsgálatot végző által értékelt és megerősített objektív válaszadási arány (ORR) 24,4% volt (95%-os CI: 15,3; 35,4). A válaszreakció medián időtartama nem került eléérésre (tartomány: 4,4-16,6⁺ hónap). A medián teljes túlélés (OS) 9,7 hónap (95%-os CI: 7,26; 16,16) és a becsült teljes túlélési (OS) arány 69,2% volt (CI: 57,7; 78,2) a 6. hónapban, és 45,6% volt (CI: 34,2; 56,3) a 12. hónapban.

Az urothelialis carcinoma adjuváns kezelése

Intravénás gyógyszerforma

Az adjuváns nivolumab vs. placebo randomizált III. fázisú vizsgálata (CA209274)

Az urothelialis carcinoma adjuváns kezelésére alkalmazott nivolumab monoterápia biztonságosságát és hatásosságát egy III. fázisú, multicentrikus, randomizált, placebokontrollos, kettős vak vizsgálatban (CA209274) értékelték. A vizsgálatba olyan (18 éves vagy idősebb) betegeket vontak be, akik a húgyhólyagból vagy a felső húgyutakból (vesemedence vagy húgyvezeték) kiinduló izominvazív urothelialis carcinoma (MIUC) radikális reszekcióján estek át, és akiknél magas a kiújulás kockázata. A MIUC patológiai stádiumbeosztási kritériuma, amely meghatározza a magas kockázatú betegeket, a következő volt: ypT2-ypT4a vagy ypN⁺ azon felnőtt betegek esetében, akik neoadjuváns ciszplatin kemoterápiában részesültek, és pT3-pT4a vagy pN⁺ azon felnőtt betegek esetében, akik nem részesültek neoadjuváns ciszplatin kemoterápiában, és nem voltak alkalmasak az adjuváns ciszplatin kemoterápiára vagy elutasították azt. A vizsgálatba PD-L1-státuszuktól függetlenül olyan betegek

vettek részt, akiknek az ECOG teljesítménystátusz-pontszáma 0 vagy 1 volt (a neoadjuváns ciszplatin kemoterápiára nem alkalmas betegek esetében az ECOG PS 2 megengedett volt). A PD-L1 tumorsejt expresszióját PD-L1 IHC 28-8 pharmDx assay segítségével határozták meg. A vizsgálatból kizárták az aktív, ismert vagy feltételezett autoimmun betegségben szenvedő betegeket, valamint azokat a betegeket, akiket a vizsgálati kezelés első alkalmazását megelőző 28 napon belül bármilyen kemoterápiával, sugárterápiával, daganatellenes biológiai készítményekkel, intravesicalis terápiával vagy vizsgálati terápiával kezeltek.

Összesen 709 beteget randomizáltak, akik kéthetente 240 mg nivolumabot (n = 353) vagy kéthetente placebót (n = 356) kaptak a betegség kiújulásáig vagy elfogadhatatlan toxicitásig, de legfeljebb 1 évig, ami a kezelés maximális időtartama volt. Közülük 282 betegnél a PD-L1 tumorsejt expressziója $\geq 1\%$ volt; 140 betegnél a nivolumab- és 142 betegnél a placebokon. A randomizálást a patológias nyirokcsomóstátusz (N+ vs. N0/x < 10 eltávolított csomóval vs. N0 ≥ 10 eltávolított csomóval), a PD-L1 tumorsejt-expresszió ($\geq 1\%$ vs. < 1%/meghatározatlan) és a ciszplatin neoadjuváns kemoterápia alkalmazása alapján rétegezték. A daganat képalkotó értékelését 12 hetente kellett elvégezni az első dózistól a 96. hétig, majd 16 hetente a 96. héttől a 160. hétig, majd 24 hetente a nem urothelialis traktust érintő kiújulásáig vagy a kezelés abbahagyásáig (amelyik később következett be), de legfeljebb 5 évig. Az elsődleges hatásossági végpont a betegségmentes túlélés (disease-free survival – DFS) volt az összes randomizált betegnél, valamint a DFS azon randomizált betegeknél, akiknél a PD-L1 tumorsejt expressziója $\geq 1\%$ volt. A DFS-t a randomizálás időpontja és a vizsgáló által megállapított első dokumentált kiújulás (helyi urothelialis traktust érintő, helyi nem urothelialis traktust érintő vagy távoli) vagy (bármilyen okból bekövetkező) halálozás időpontja közötti időtartamként határozták meg, attól függően, hogy melyik következett be előbb. A másodlagos hatásossági végpontok közé tartozott a teljes túlélés (OS).

A kiindulási jellemzők általában kiegyensúlyozottak voltak a kezelési csoportokban. A $\geq 1\%$ -os PD-L1 tumorsejt-expressziót mutató betegeknél a medián életkor 66 év volt (tartomány: 34-92 év), 76%-uk férfi és 76%-uk fehérbőrű volt. A betegek 82%-ának izominvazív hólyagrákja (MIBC), 18%-ának felső urothelialis (vesemedence és ureter) carcinómája (upper tract urothelial carcinoma – UTUC) volt, 42%-uk kapott korábban ciszplatint neoadjuváns kezelés formájában, 45%-uk N+ volt a radikális reszekció időpontjában, a betegek ECOG teljesítménystátusza 0 (61%), 1 (37%) vagy 2 (2%) volt, és a betegek 7%-ának hemoglobinszintje < 10 g/dl volt.

Az elsődleges, előre meghatározott időközi elemzéskor a $\geq 1\%$ -os PD-L1 tumorsejt-expressziót mutató betegeknél (a nivolumab-karban a minimális utánkövetési idő 6,3 hónap, a medián utánkövetési idő 22,1 hónap) a vizsgálat a DFS statisztikailag szignifikáns javulását mutatta a nivolumab-kezelésre randomizált betegek esetében a placebohoz képest. A vizsgáló által meghatározott medián DFS-t a nivolumab esetében nem érték el (95%-os CI: 21,19; NE), a placebo esetében pedig 8,41 hónap volt (95%-os CI: 5,59; 21,19), HR: 0,55 (98,72%-os CI: 0,35; 0,85), p-érték = 0,0005. A DFS elsődleges elemzése magába foglalta az új daganatellenes kezelés cenzorálását is. A DFS eredményei az új daganatellenes kezelésre vonatkozó cenzorálással és anélkül konzisztensek voltak.

A $\geq 1\%$ -os PD-L1–tumorsejt-expressziót mutató betegek frissített leíró DFS-elemzése (a nivolumab-karon a minimális utánkövetési idő 11,4 hónap, a medián utánkövetési idő 25,5 hónap) megerősítette a DFS javulását.

Ezen frissített leíró elemzés hatásossági eredményeit a 24. táblázat és a 20. ábra mutatja be.

24. táblázat: Hatásossági eredmények $\geq 1\%$ -os PD-L1 tumorsejt-expressziót mutató betegek esetében (CA209274)

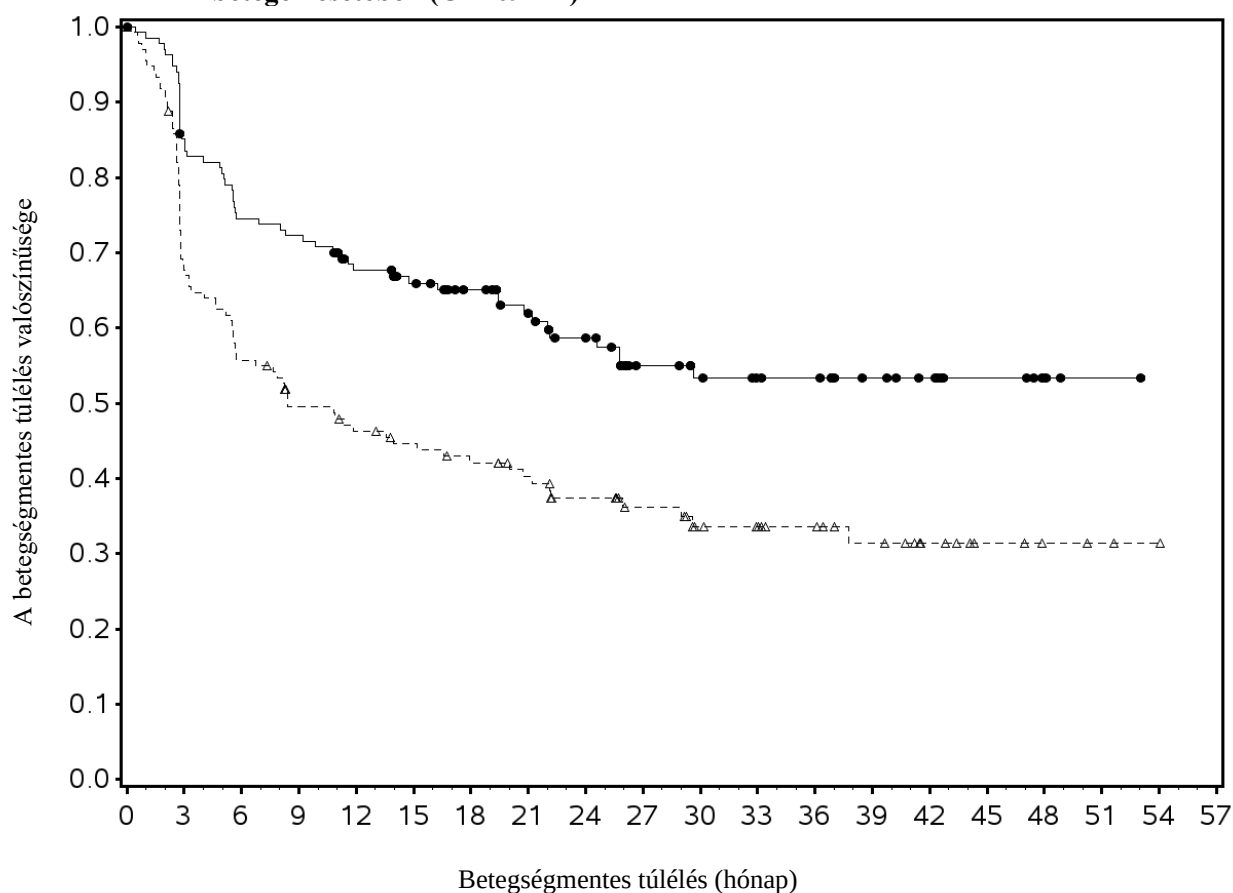
	nivolumab (n = 140)	placebo (n = 142)
Minimális utánekvetési idő 11,4 hónap		
Betegségmentes túlélés		
Események (%)	56 (40,0)	85 (59,9)
Relatív hazárd (95%-os CI) ^a	0,53 (0,38; 0,75)	
Medián (95%-os CI) (hónap) ^b	NE (22,11; NB)	8,41 (5,59; 20,04)
Arány (95%-os CI) a 6. hónapban	74,5 (66,2; 81,1)	55,7 (46,8; 63,6)
Arány (95%-os CI) a 12. hónapban	67,6 (59,0; 74,9)	46,3 (37,6; 54,5)
Arány (95%-os CI) a 24. hónapban	58,6 (49,3; 66,9)	37,4 (29,0; 45,8)

NE: nem érték el, NB: nem becsülhető.

^a Rétegzett Cox-féle arányos hazárd modell. Relatív hazárd a nivolumab esetében a placebohoz képest.

^b Kaplan-Meier-becslések alapján.

20. ábra: A DFS Kaplan-Meier-görbéi a $\geq 1\%$ -os PD-L1 tumorsejt-expressziót mutató betegek esetében (CA209274)



A kockázatnak kitett betegek száma

Placebo

142 90 74 62 57 53 49 44 36 29 23 21 18 14 9 5 3 2 1 0

Nivolumab

140 113 99 96 85 75 67 58 50 38 33 30 29 22 19 8 3 1 0 0

---△--- Placebo (események: 85/142), medián és 95%-os CI: 8,41 (5,59; 20,04)

—●— Nivolumab (események: 56/140), medián és 95%-os CI: nem elérhető (22,11; nem elérhető)

Minimális utánekvetési idő 11,4 hónap

Feltáró jellegű leíró elemzést végeztek előre meghatározott alcsoportokkal a korábbi neoadjuváns kezelésként alkalmazott ciszplatín-kezelés alapján.

A $\geq 1\%$ -os PD-L1 tumorsejt-expressziót mutató betegek alcsoportjában, akik neoadjuváns kezelésben korábban ciszplatint kaptak ($n = 118$), a DFS HR 0,37 (95%-os CI: 0,22; 0,64) volt, a medián DFS-t nem érték el a nivolumab-karon, illetve 8,41 hónap volt a placebo karon. A $\geq 1\%$ -os PD-L1-tumorsejt-expressziót mutató betegek alcsoportjában, akik korábban nem kaptak ciszplatint neoadjuváns kezelés formájában ($n = 164$), a DFS HR 0,69 (95%-os CI: 0,44; 1,08) volt, a medián DFS 29,67 hónap volt a nivolumab-karon, illetve 11,37 hónap a placebo karon.

dMMR vagy MSI-H colorectalis carcinoma

Intravénás gyógyszerforma

Nyílt vizsgálat a nivolumab és ipilimumab kombináció értékelésére kemoterápiával összehasonlítva dMMR-ben vagy MSI-H CRC-ben szenvedő betegeknél, akik nem részesültek kezelésben a metasztatikus betegségre

Egy randomizált, többkaros, III: fázisú, nyílt vizsgálatban (CA2098HW) értékelték az 1 mg/ttkg ipilimumabbal kombinált 240 mg nivolumab 3 hetente adagolva, legfeljebb 4 dózisban, majd a 4 hetente alkalmazott 480 mg nivolumab monoterápia alkalmazásának biztonságosságát és hatásosságát a nem reszekábilis vagy metasztatikus CRC első vonalbeli kezelésében, ismert tumor MSI-H vagy dMMR státusszal. A vizsgálat kezelési karjai között szerepelt a nivolumab monoterápia, a ipilimumabbal kombinált nivolumab, vagy a vizsgálatot végző által választott kemoterápia. Az MSI-H vagy dMMR tumorstátuszt a helyi standard gyakorlatnak megfelelően határozták meg PCR, NGS vagy IHC vizsgálatokkal. Az MSI-H-státusz központi értékelését PCR (Idylla MSI) teszt segítségével, a dMMR-státuszét pedig IHC (Omnis MMR) teszt segítségével végezték el retrospektív módon a MSI-H/dMMR-státusz helyi meghatározásához használt tumormintákon. Azok a betegek, akiknél az MSI-H/dMMR-státuszt bármelyik központi vizsgálat megerősítette, alkották az elsődleges hatásossági populációt. A vizsgálatból kizárták azokat az agyi áttétes betegeket, akiknek tünetei voltak, aktív autoimmun betegségben szenvedtek, szisztémás kortikoszteroidokat vagy immunszuppresszív szereket kaptak, vagy akiket előzetesen immunellenőrzőpont-gátlókkal kezeltek. A randomizálást a tumor elhelyezkedése szerint rétegezték (jobb vs. bal). A kemoterápiás karba randomizált betegek a BICR által értékelt progresszió után nivolumab plusz ipilimumab kombinációt kaphattak.

Összesen 303, korábban nem kezelt, áttétes beteget randomizáltak a vizsgálatba, köztük 202 beteget az ipilimumabbal kombinált nivolumabra és 101 beteget kemoterápiára. Közülük 255 betegnek volt központilag megerősített MSI-H/dMMR-státusza, 171 betegnek az ipilimumabbal kombinált nivolumab karban és 84 betegnek a kemoterápiás karban. A nivolumab plusz ipilimumab karban a betegek 3 hetente 240 mg nivolumabot kaptak 3 hetente 1 mg/ttkg ipilimumabbal kombinálva, maximum 4 adagig, majd ezt követően 4 hetente 480 mg nivolumab monoterápiát. A kemoterápiás karban a betegek a következőket kapták: mFOLFOX6 (oxaliplatin, leukovorin és fluorouracil) bevacizumabbal vagy cetuximabbal vagy anélkül: 85 mg/m² oxaliplatin, 400 mg/m² leukovorin és 400 mg/m² fluorouracil bólus, majd 2400 mg/m² fluorouracil 46 órán keresztül, 2 hetente. 5 mg/kg bevacizumab vagy 500 mg/m² cetuximab az mFOLFOX6 előtt 2 hetente; vagy FOLFIRI (irinotekán, leukovorin és fluorouracil) bevacizumabbal vagy cetuximabbal vagy anélkül: 180 mg/m² irinotekán, 400 mg/m² leukovorin és 400 mg/m² fluorouracil bólus és 2400 mg/m² fluorouracil 46 órán keresztül, 2 hetente. 5 mg/kg bevacizumab vagy 500 mg/m² cetuximab a FOLFIRI előtt alkalmazva, 2 hetente. A kezelés a betegség progressziójáig, elfogadhatatlan toxicitás jelentkezéséig vagy, ipilimumabbal kombináltan alkalmazott nivolumab esetében, legfeljebb 24 hónapig folytatódott. A kombinációs terápiát az ipilimumabnak tulajdonítható mellékhatás miatt abbahagyó betegek számára engedélyezték a nivolumab monoterápiával való folytatást. A daganat RECIST 1.1. verzió szerinti értékelését az első 24 hétben hathetente, majd azt követően a 96. hétig 8 hetente, ezután a 146. hétig 16 hetente, majd 24 hetente végezték el.

Az összes randomizált, korábban metasztatikus betegség miatt nem kezelt beteg kiindulási jellemzői a következők voltak: a medián életkor 63 év (tartomány: 21–87 év), 46% ≥ 65 éves és 18% ≥ 75 éves; 46% férfi és 86% fehér bőrű volt. A kiindulási ECOG-teljesítménystátusz 0 (54%) és ≥ 1 (46%) volt; a daganat lokalizációja a betegek 68%-ánál jobb-, illetve 32%-ánál baloldali volt; és a 223 ismert státuszú beteg közül 39 betegnél igazolódott Lynch-szindróma. A korábban metasztatikus betegség

miatt nem kezelt, központilag megerősített MSI-H/dMMRstátuszú, randomizált betegek kiindulási jellemzői megegyeztek az összes randomizált, korábban nem kezelt betegével. A kemoterápiára randomizált 101 beteg közül 88 részesült kemoterápiában a protokoll szerint, beleértve az oxaliplatin-tartalmú (58%) és az irinotekán-tartalmú (42%) kezeléseket. Ezenkívül 66 beteg kapott célzott készítményt, azaz bevacizumabot (64%) vagy cetuximabot (11%).

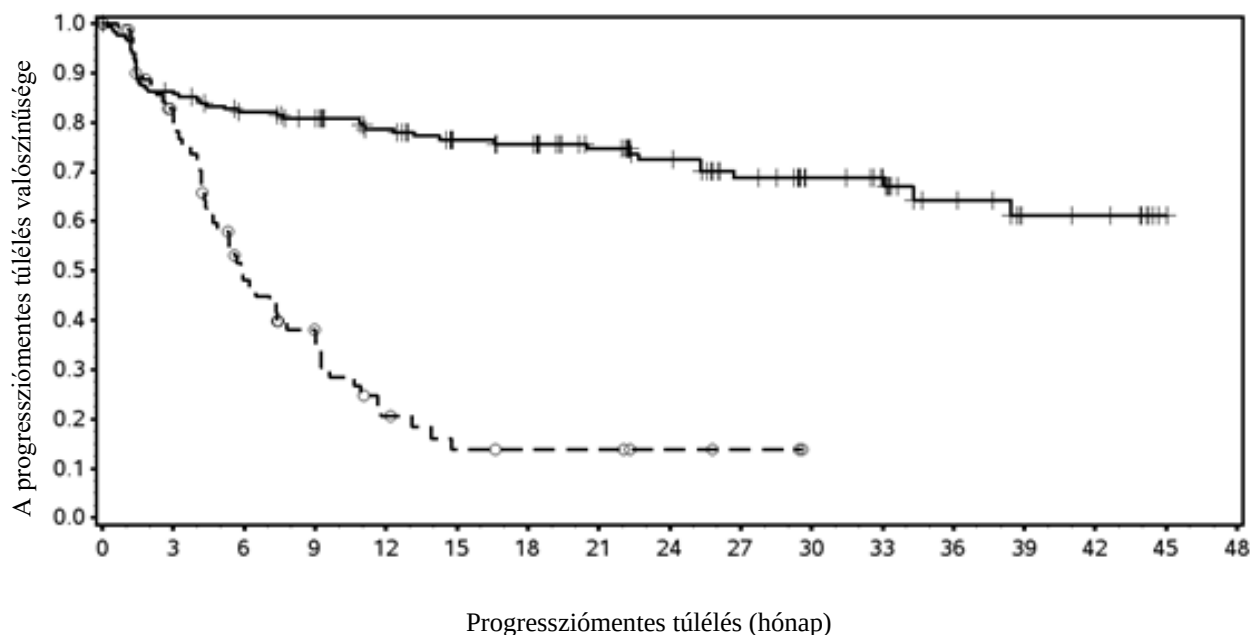
A vizsgálat elsődleges hatásossági mutatója a RECIST 1.1. verzió szerinti, BICR által értékelt PFS volt. A további hatásossági mutatók közé tartozott a BICR által értékelt ORR, az OS és a válasz időtartama.

A vizsgálat a tervezett időközi elemzés során elérte az elsődleges végpontot, és a BICR által értékelt PFS statisztikailag szignifikáns javulását igazolta a központilag megerősített MSI-H/dMMR-státuszú betegek esetében, az ipilimumabbal kombinált nivolumab karban a kemoterápiás karhoz képest. A BICR által értékelt PFS-eredményeket a 25. táblázat és a 21. ábra mutatja be. Ezen időközi elemzés idején a többi végpontot, beleértve a nivolumab monoterápiás kar adatait, a vizsgálati hierarchia miatt nem tesztelték.

25. táblázat: Hatásossági eredmények a központilag megerősített MSI-H/dMMR CRC első vonalbeli kezelésében (CA2098HW)^a

	nivolumab + ipilimumab (n = 171)	kemoterápia (n = 84)
Progressziómentes túlélés		
Események	48 (28%)	52 (62%)
Relatív hazard	0,21	
95%-os CI	(0,14; 0,32)	
p-érték ^b	< 0,0001	
Medián (95%-os CI) (hónap)	NE (38,4; NE)	5,9 (4,4; 7,8)
^a	31,5 hónapos medián utánkövetés (tartomány: 6,1-48,4 hónap).	
^b	Stratifikált kétoldalas logrank-próba alapján.	

21. ábra: A PFS Kaplan-Meier-görbéje MSI-H/dMMR központilag megerősített CRC-ben szenvedő betegek első vonalbeli kezelésében (CA2098HW)



A kockázatnak kitett betegek száma

Nivolumab + ipilimumab

171 144 132 122 108 95 92 77 64 53 42 37 22 10 9 1 0

Kemoterápia

84 53 29 20 10 6 5 5 3 2 0 0 0 0 0 0 0

—○— Nivolumab + ipilimumab (események: 48/171), medián és 95%-os CI: nem elérhető (38,44; nem elérhető)

---+--- Kemoterápia (események: 52/84), medián és 95%-os CI: 5,85 (4,37; 7,79)

Az ipilimumabbal kombinált nivolumab nyílt vizsgálata dMMR vagy MSI-H CRC-ben szenvedő olyan betegeknél, akik korábban fluoropirimidin-alapú kombinált kemoterápiában részesültek

A dMMR vagy MSI-H metasztatikus colorectalis carcinoma kezelésére 1 mg/ttkg ipilimumabbal kombinált 3 mg/ttkg nivolumab biztonságosságát és hatásosságát egy II. fázisú, multicentrikus, nyílt elrendezésű, egykaros vizsgálatban (CA209142) értékelték.

A vizsgálatban olyan (18 éves vagy idősebb), helyi szinten meghatározott dMMR vagy MSI-H státuszú betegek vettek részt, akiknek betegsége a korábbi fluoropirimidin és oxaliplatin vagy irinotekán terápia alatt vagy azt követően progrediált, vagy akik ezt a terápiát nem tolerálták. Azoknál a betegeknél, akiknek a legutóbbi megelőző terápiáját adjuváns kezelés keretében végezték, az adjuváns kemoterápia befejezésekor vagy az azt követő 6 hónapon belül kellett bekövetkeznie a progressziónak. A betegek ECOG-teljesítményszámuk 0 vagy 1 volt, és a daganatuk PD-L1 státuszára való tekintet nélkül kerültek bevonásra. Azokat a betegeket, akiknek aktív agyi metasztázisaik, aktív autoimmun betegségük volt, vagy egészségi állapotuk szisztémás immunszuppressziót igényelt, kizárták a klinikai vizsgálatból.

Összesen 119 beteget kezeltek 3 hetente 3 mg/ttkg, intravénásan 60 perc alatt beadott nivolumab és 1 mg/ttkg, intravénásan 90 perc alatt beadott ipilimumab kombinációjával, 4 dózisban, majd ezt követően kéthetente 3 mg/ttkg nivolumab-monoterápiával. A kezelést addig folytatták, amíg kedvező klinikai hatás volt észlelhető, vagy amíg a kezelés már nem volt tovább tolerálható. A daganat RECIST 1.1. verzió szerinti értékelését az első 24 hétben hathetente, majd azt követően 12 hetente végezték el. Az elsődleges végpont a vizsgálatot végző által értékelt objektív válaszadási arány volt. A másodlagos végpontok a vizsgálati besorolást nem ismerő, független központi felülvizsgáló (Blinded Independent Central Reviewer, BICR) által értékelt objektív válaszadási arány és a

betegségkontroll-arány voltak. Az objektív válaszadási arány elemzése magába foglalta a válaszig eltelt idő és a válasz időtartamának az elemzését. A feltárási végpontok a PFS és az OS voltak.

A medián életkor 58 év volt (tartomány: 21–88); a betegek 32%-a ≥ 65 éves, 9% pedig ≥ 75 éves, 59% férfi és 92% fehérbőrű volt. A kiindulási ECOG-teljesítményszűrés 0 (45%) vagy 1 (55%) volt, a betegek 25%-a volt BRAF-mutációpozitív, 37%-a KRAS mutációpozitív, 12%-a pedig ismeretlen státuszú. A 119 kezelt beteg közül 109 kapott korábban fluoropirimidin alapú kemoterápiát metasztázáló betegség miatt, 9-en pedig adjuváns kezelésként. A vizsgálatba való beválasztás előtt a 119 kezelt beteg közül 118 (99%) fluorouracilt, 111 (93%) oxaliplatint, 87 (73%) irinotekánt kapott a korábbi terápiák részeként; 82 (69%) pedig előzőleg fluoropirimidin-, oxaliplatin- és irinotekán-kezelésben részesült. 23%, 36%, 24% és 16% kapott sorrendben 1, 2, 3, illetve 4 vagy több korábbi terápiát, és a betegek 29%-a kapott EGFR-gátlót.

A hatásossági eredmények (minimum 46,9 hónap utánkövetés, 51,1 hónap medián utánkövetés) a 26. táblázatban kerülnek bemutatásra.

26. táblázat: Hatásossági eredmények (CA209142)*

	nivolumab + ipilimumab (n = 119)
Megerősített objektív válasz, n (%)	77 (64,7)
(95%-os CI)	(55,4; 73,2)
Teljes válasz (CR), n (%)	15 (12,6)
Részleges válasz (PR), n (%)	62 (52,1)
Állapotstabilizálódás (SD), n (%)	25 (21,0)
A válaszreakció időtartama	
Medián (tartomány) hónap	NR (1,4; 58,0+)
A válaszig eltelt medián időtartam	
Hónap (tartomány)	2,8 (1,1; 37,1)

* a vizsgálatot végző értékelése alapján

„+” cenzorált megfigyelést jelez.

NE = Nem érték el

A BICR által értékelt objektív válaszadási arány 61,3% (95%-os CI: 52,0; 70,1) volt, beleértve a 20,2%-os CR arányt (95%-os CI: 13,4; 28,5), a 41,2%-os PR-arányt (95%-os CI: 32,2; 50,6) és a 22,7%-ban jelentett stabil betegségállapotot. A BICR általi értékelés általában összhangban volt a vizsgálatot végző értékelésével. A BRAF vagy KRAS mutációs státusztól és a tumor PD-L1-expressziós szintjétől függetlenül megerősített válaszokat figyeltek meg.

A 119 közül 11 (9,2%) beteg volt ≥ 75 éves. A vizsgálatot végző által értékelt objektív válaszadási arány a ≥ 75 éves betegek esetében 45,5% (95%-os CI: 16,7; 76,6) volt.

A nyelőcső laphámsejtes carcinomája

Intravénás gyógyszerforma

Randomizált, III. fázisú vizsgálat a nivolumab-monoterápia értékelésére, korábban kezelt betegeknél (ONO-4538-24/ CA209473)

A monoterápiában adott 240 mg nivolumab biztonságosságát és hatásosságát a nem reszekálható, előrehaladott, kiújuló vagy metasztázáló laphámsejtes nyelőcsőcarcinoma (OSCC) kezelésére egy III. fázisú, randomizált, aktív-kontrollos, nyílt elrendezésű vizsgálatban (ONO-4538-24/CA209473) értékelték. A vizsgálatban olyan felnőttek (20 éves vagy idősebb) vettek részt, akik nem reagáltak vagy intoleránsak voltak legalább egy fluoropirimidinnel kombinált platinaalapú kezelésre, és a betegek beválasztása független volt a tumor PD-L1 expresszió szintjétől. Azokat a betegeket, akik refrakterek vagy intoleránsak voltak a taxán-terápiára, tünetekkel járó vagy kezelést igénylő agyi metastasisaik voltak, aktív autoimmun-betegségük volt, egészségi állapotuk szisztémás

immunszuppressziót igényelt, illetve azokat, akiknél nyilvánvaló tumorinvázió volt a nyelőcső környéki szervekben (pl. az aorta és a légutak) kizárták a vizsgálatból.

Összesen 419 beteget randomizáltak 1:1 arányban, akik vagy 240 mg nivolumabot kaptak intravénásan 30 perc alatt minden második héten (n = 210) vagy a vizsgálatot végző által választott taxán kemoterápiát: minden harmadik héten 75 mg/m² docetaxel intravénásan (n = 65) vagy 100 mg/m² paklitaxel intravénásan hetente egyszer hat héten át, utána egy hét kihagyással (n = 144). A randomizálást a helyszín (Japán vs. a világ többi része), a metasztázisos szervek száma (≤ 1 vs. ≥ 2) és a tumor PD-L1-expresszió ($\geq 1\%$ vs. $<1\%$ vagy nem meghatározott) szerint stratifikálták. A kezelést a vizsgálatot végző által a RECIST 1.1-es verziója alapján értékelt betegség progressziójáig vagy elfogadhatatlan mértékű toxicitásig folytatták. A daganat-értékeléseket 1 éven át 6 hetente, majd ezt követően 12 hetente végezték. A vizsgálatot végző által értékelt kezdeti progresszió utáni kezelés akkor volt megengedett a nivolumabot kapó betegeknél, ha nem volt gyors progresszió, a vizsgáló kedvező hatásként értékelt, a kezeléssel szemben tolerancia mutatkozott, stabil volt a teljesítménystatusz, és akiknél a progresszió utáni kezelés nem késleltette a betegség progressziójával összefüggő súlyos szövődmények (pl. agyi metastasis) megelőzését célzó azonnali beavatkozást. Az elsődleges hatásossági végpont a teljes túlélés (OS) volt. A legfontosabb másodlagos hatásossági végpont a vizsgálatot végző által értékelt objektív válaszadási arány (objective response rate – ORR) és a progressziómentes túlélés (progression-free survival – PFS) volt. További előre meghatározott alcsoport-analíziseket végeztek a tumor PD-L1-expressziója hatásosságának értékelésére előre meghatározott 1%-os expressziós szintnél. A daganat PD-L1 expresszióját PD-L1 immunhisztokémiai (ICH) 28-8 pharmDx vizsgálattal határozták meg.

A kiindulási jellemzők általában egyensúlyban voltak a két csoportban. A medián életkor 65 év volt (tartomány: 33–87), 53%-uk ≥ 65 éves, 10%-uk ≥ 75 éves, 87%-uk férfi, 96%-uk ázsiai és 4%-uk fehérbőrű volt. A kiindulási ECOG-teljesítménystatusz 0 (50%) vagy 1 (50%) volt.

A minimum 17,6 hónapos követéssel a vizsgálat az OS statisztikailag szignifikáns javulását igazolta a nivolumabra randomizált betegeknél a vizsgáló által választott taxán kemoterápiához viszonyítva. A hatásossági eredményeket a 27. táblázat és a 22. ábra mutatja be.

Az első 2,5 hónapban a betegek nagyobb arányánál észleltek halálozást a nivolumab-karon (32/210, 15,2%), a kemoterápiás karhoz viszonyítva (15/209, 7,2%). A korai halálozással összefüggő konkrét tényező(ke)t nem tudtak azonosítani.

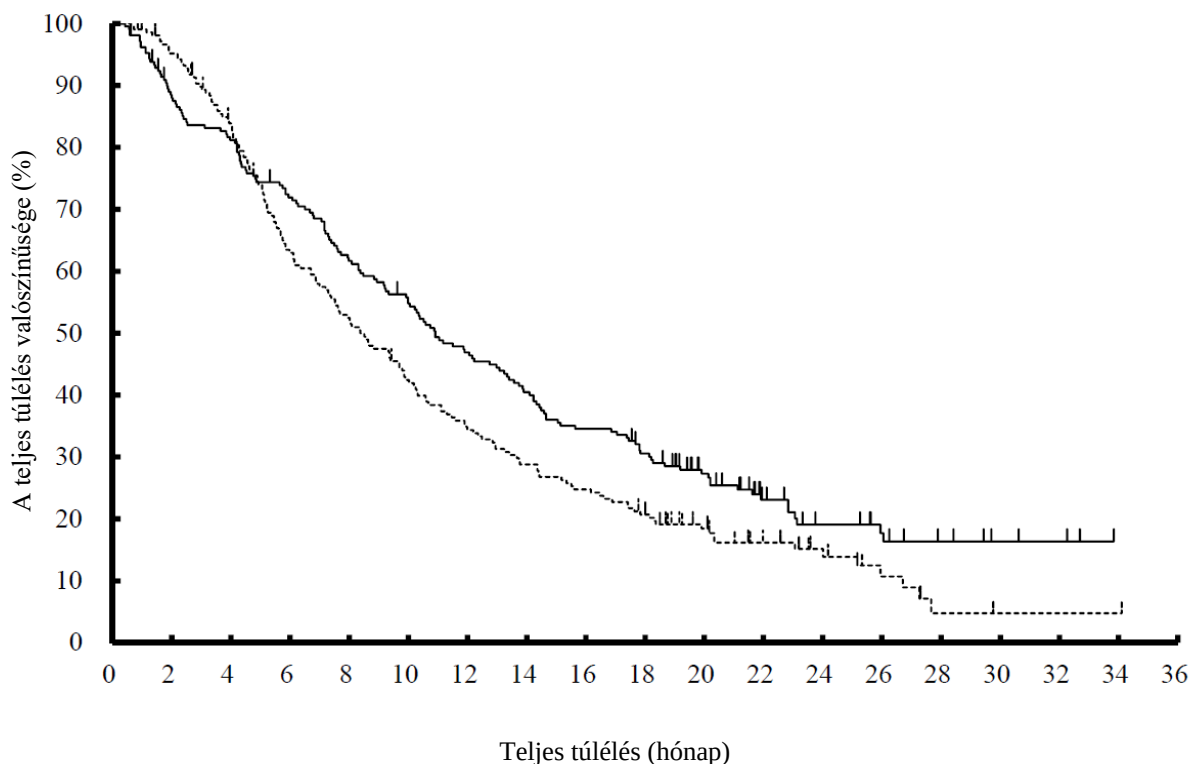
27. táblázat: Hatásossági eredmények (ONO-4538-24/CA209473)

	nivolumab (n = 210)	A vizsgálatot végző által választott kezelés (n = 209)
Teljes túlélés^a		
Események	160 (76%)	173 (83%)
Relatív hazard (95%-os CI) ^b		0,77 (0,62; 0,96)
p-érték ^c		0,0189
Medián (95%-os CI) (hónap)	10,9 (9,2; 13,3)	8,4 (7,2; 9,9)
Objektív válaszarány^{d,e}	33 (19,3%)	34 (21,5%)
(95%-os CI)	(13,7; 26,0)	(15,4; 28,8)
Teljes válasz	1 (0,6%)	2 (1,3%)
Részleges válasz	32 (18,7%)	32 (20,3%)
Stabil betegség	31 (18,1%)	65 (41,1%)
A válasz medián időtartama (95%-os CI) (hónap)	6,9 (5,4; 11,1)	3,9 (2,8; 4,2)
Progressziómentes túlélés^a		
Események	187 (89%)	176 (84%)
Medián (95%-os CI) (hónap)	1,7 (1,5; 2,7)	3,4 (3,0; 4,2)
Relatív hazard (95%-os CI) ^b		1,1 (0,9; 1,3)

^a ITT-elemzés alapján.

- b Stratifikált arányossági hazard model alapján.
 c Stratifikált lograng-próba alapján.
 d A Response Evaluable Set (RES) elemzés alapján, n = 171 a nivolumab-csoportban és n = 158 a vizsgálatot végző által választott csoportban.
 e Nem szignifikáns, p-érték 0,6323.

22. ábra: A teljes túlélés Kaplan–Meier-féle görbéje (ONO-4538-24/CA209473)



A veszélyeztetett betegek száma

Nivolumab

210 182 167 147 126 111 95 82 70 60 43 25 17 13 7 4 3 0 0

A vizsgálatot végző által választott kezelés

209 196 169 126 105 84 68 57 49 40 27 17 12 6 2 1 1 1 0

———— Nivolumab - - - - - A vizsgálatot végző által választott kezelés

A 419 beteg közül 48%-nak volt $\geq 1\%$ a tumor PD-L1 expressziója. A betegek fennmaradó 52%-a esetében a tumor PD-L1 expressziója $<1\%$ volt. A pozitív tumor PD-L1 alcsoportban a teljes túlélés (OS) relatív hazard értéke (HR) 0,69 (95%-os CI: 0,51; 0,94), a medián túlélés sorrendben 10,9 és 8,1 hónap volt a nivolumab-, illetve a vizsgálatot végző által választott taxán kemoterápiás karon. A negatív tumor PD-L1 OSCC alcsoportban a teljes túlélésre (OS) vonatkozó relatív hazard értéke (HR) 0,84 (95%-os CI: 0,62; 1,14), a medián túlélés sorrendben 10,9 és 9,3 hónap volt a nivolumab-, illetve a kemoterápiás karon.

Intravénás gyógyszerforma

Randomizált, III. fázisú vizsgálat az ipilimumabbal kombinált nivolumab és a kemoterápia összehasonlítására, valamint a kemoterápiával kombinációban adott nivolumab és a kemoterápia összehasonlítására, első vonalbeli kezelésként (CA209648)

Az ipilimumabbal kombinációban adott nivolumab és a kemoterápiával kombinációban adott nivolumab biztonságosságát és hatásosságát egy randomizált, aktív készítménnyel kontrollált, nyílt vizsgálatban értékelték (CA209648). A vizsgálatba felnőtt (18 éves vagy idősebb), korábban nem kezelt, nem reszekálható, előrehaladott, recidiváló vagy metasztatizáló OSCC-ben szenvedő betegeket vontak be. A betegeket a PD-L1 tumorstátuszuktól függetlenül vonták be a vizsgálatba, és a PD-L1-tumorsejt expresszióját a PD-L1 IHC 28-8 pharmDx assay segítségével határozták meg. A betegeknél

feltétel volt a nyelőcső laphámsejtes carcinomájának vagy adenosquamosus carcinomájának jelenléte, amely nem volt alkalmas kemoradiációra és/vagy műtéti eltávolításra. Korábbi adjuváns, neoadjuváns vagy definitív kemoterápia, sugárkezelés vagy kemoradioterápia megengedett volt, ha azt a vizsgálatba való beválasztás előtt kuratív szándékú kezelés részeként adták. A vizsgálatból kizárták azokat a betegeket, akiknek a kiindulási teljesítménypontszáma ≥ 2 volt, akiknek tüneteket okozó agyi áttétei voltak, akiknek aktív autoimmun betegségük volt, akik szisztémás kortikoszteroidokat vagy immunszuppresszív szereket kaptak, illetve akiknél a nyelőcsőtumorral szomszédos szervekbe való nyilvánvaló tumorinvázió miatt nagy volt a vérzés vagy sipoly kialakulásának kockázata. A randomizálást a PD-L1–tumorsejt státusza ($\geq 1\%$ vs. $< 1\%$ vagy meghatározatlan), a régió (Kelet-Ázsia vs. Ázsia többi része vs. a világ többi része), az ECOG teljesítménystátusz (0 vs. 1) és a metasztatizáló szervek száma (≤ 1 vs. ≥ 2) szerint rétegezték.

Összesen 970 beteget randomizáltak, akik ipilimumabbal kombinált nivolumab ($n = 325$), nivolumab és kemoterápia kombinációt ($n = 321$) vagy kemoterápiát ($n = 324$) kaptak. Közülük 473 beteg esetében a PD-L1–tumorsejtek expressziója $\geq 1\%$ volt, az ipilimumabbal kombinált nivolumab-karban 158 beteg, a nivolumab és kemoterápia-karban 158 beteg, a kemoterápiás karban pedig 157 beteg esetében. Az ipilimumabbal kombinált nivolumab-karban a betegek kéthetente 3 mg/ttkg nivolumabot kaptak hathetente 1 mg/ttkg ipilimumabbal kombinálva, a kemoterápiával kombinációban adott nivolumab-karban pedig a betegek kéthetente 240 mg nivolumabot kaptak az 1. és 15. napon, 800 mg/m²/nap fluorouracilt intravénásan az 1–5. napon (5 napon keresztül), és 80 mg/m² ciszplatint intravénásan az 1. napon (egy 4 hetes ciklusban). A kemoterápiás karban a betegek 800 mg/m²/nap fluorouracilt kaptak intravénásan az 1–5. napon (5 napon keresztül), és 80 mg/m² ciszplatint intravénásan az 1. napon (egy 4 hetes ciklusban). A kezelés a betegség progressziójáig, elfogadhatatlan toxicitás jelentkezéséig vagy legfeljebb 24 hónapig tartott. Azoknak az ipilimumabbal kombinált nivolumab-karba beválogatott betegeknek, akik az ipilimumabnak tulajdonítható mellékhatás miatt hagyták abba a kombinációs terápiát, engedélyezték a nivolumab monoterápiaként való folytatását. Azoknál a nivolumab plusz kemoterápia karba beválogatott betegeknél, akiknél a fluorouracil és/vagy ciszplatin alkalmazását abbahagyták, megengedett volt a kezelés folytatása a kezelési séma többi összetevőjével.

A kiindulási jellemzők általában kiegyensúlyozottak voltak a kezelési csoportokban. A $\geq 1\%$ -os PD-L1–tumorsejt-expressziót mutató betegeknél a medián életkor 63 év volt (tartomány: 26–85), 8,5%-uk ≥ 75 éves, 81,8%-uk férfi, 73,1%-uk ázsiai és 23,3%-uk fehérbőrű volt. A betegeknél a nyelőcső szövettanilag igazolt laphámsejtes carcinomája (98,9%) vagy adenosquamosus carcinomája (1,1%) volt jelen. A kiindulási ECOG-teljesítménystátusz 0 (45,2%) vagy 1 (54,8%) volt.

Kemoterápiával kombinált nivolumab vs. kemoterápia

Az elsődleges hatásossági mutató a PFS (BICR szerint) és az OS volt a $\geq 1\%$ -os PD-L1–tumorsejt-expressziót mutató betegeknél. Az előre meghatározott hierarchikus tesztelés szerinti másodlagos végpontok közé tartozott az OS, a PFS (BICR szerint) és az ORR (BICR szerint) valamennyi randomizált beteg esetében. A RECIST v1.1 szerinti daganatértékelésekre 6 hetente került sor a 48. hétig (a 48. hetet is beleértve), majd ezt követően 12 hetente.

Az előre meghatározott elsődleges elemzés során, legalább 12,9 hónapos utánkövetési idővel, a vizsgálat statisztikailag szignifikáns javulást mutatott az OS és PFS tekintetében a $\geq 1\%$ -os PD-L1–tumorsejt-expressziót mutató betegeknél. A hatásossági eredményeket a 28. táblázat mutatja be.

28. táblázat: Hatásossági eredmények a $\geq 1\%$ -os PD-L1–tumorsejt-expressziót mutató betegek esetében (CA209648)

	nivolumab + kemoterápia (n = 158)	kemoterápia^a (n = 157)
Teljes túlélés		
Események	98 (62,0%)	121 (77,1%)
Relatív hazard (99,5%-os CI) ^b		0,54 (0,37; 0,80)
p-érték ^c		< 0,0001
Medián (95%-os CI) (hónap) ^d	15,44 (11,93; 19,52)	9,07 (7,69; 9,95)
Arány (95%-os CI) a 12. hónapban ^d	58,0 (49,8; 65,3)	37,1 (29,2; 44,9)
Progressziómentes túlélés^e		
Események	117 (74,1%)	100 (63,7%)
Relatív hazard (98,5%-os CI) ^b		0,65 (0,46; 0,92)
p-érték ^c		0,0023
Medián (95%-os CI) (hónap) ^d	6,93 (5,68; 8,34)	4,44 (2,89; 5,82)
Arány (95%-os CI) a 12. hónapban ^d	25,4 (18,2; 33,2)	10,5 (4,7; 18,8)
Összesített válaszarány, n (%)^e		
(95%-os CI)	84 (53,2) (45,1; 61,1)	31 (19,7) (13,8; 26,8)
Teljes válasz	26 (16,5)	8 (5,1)
Részleges válasz	58 (36,7)	23 (14,6)
A válasz időtartama^e		
Medián (95%-os CI) (hónap) ^d	8,38 (6,90; 12,35)	5,68 (4,40; 8,67)
Tartomány	1,4 ⁺ ; 34,6	1,4 ⁺ ; 31,8 ⁺

^a Fluorouracil és ciszplatin.

^b Stratifikált Cox-féle arányos hazard modell alapján.

^c Stratifikált kétoldalas logrank-próba alapján.

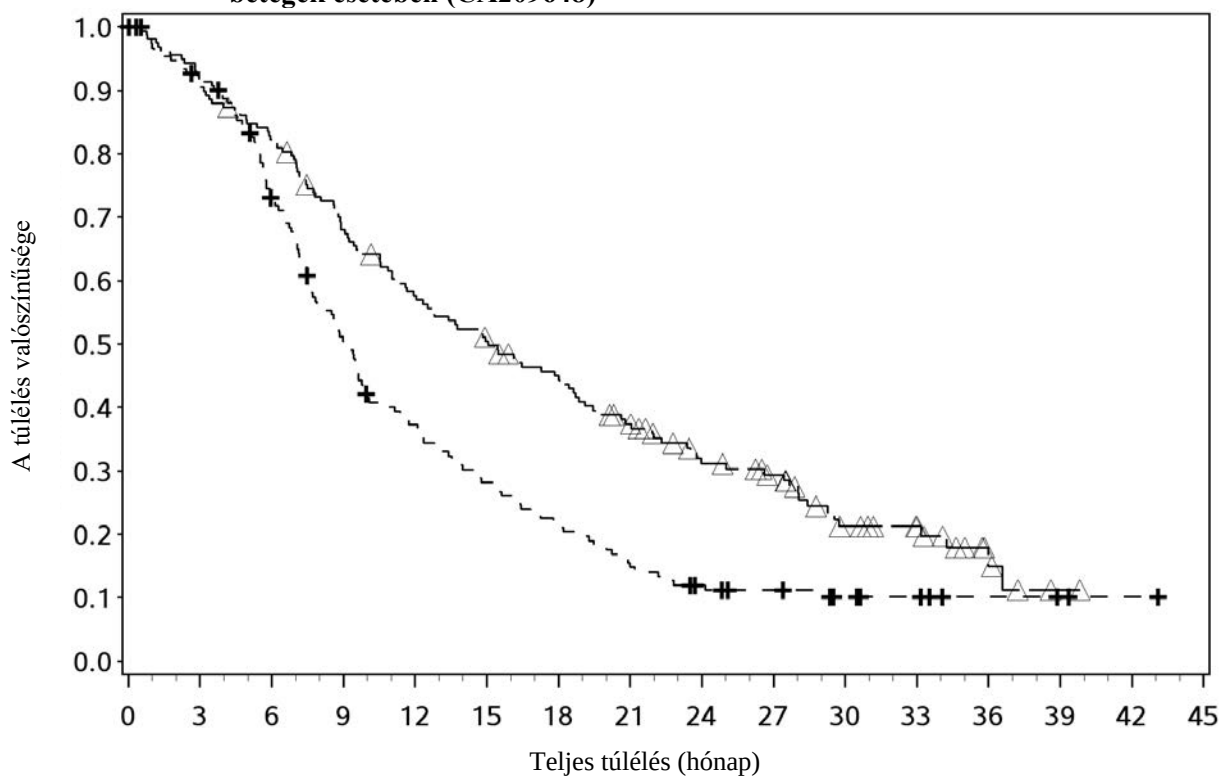
^d Kaplan-Meier-becslések alapján.

^e BICR szerint értékelve.

A legalább 20 hónapos utánkövetési idővel végzett aktualizált leíró elemzés során az OS javulása összhangban volt az elsődleges elemzés eredményeivel. A medián OS 15,05 hónap volt (95%-os CI: 11,93; 18,63) a nivolumab plusz kemoterápia esetében, illetve 9,07 hónap (95%-os CI: 7,69; 10,02) a kemoterápia esetében (HR = 0,59; 95%-os CI: 0,46; 0,76). A medián PFS 6,93 hónap volt (95%-os CI: 5,68; 8,35) a nivolumab plusz kemoterápia esetében, illetve 4,44 hónap (95%-os CI: 2,89; 5,82) a kemoterápia esetében (HR = 0,66; 95%-os CI: 0,50; 0,87). Az ORR 53,2% volt (95%-os CI: 45,1; 61,1) a kemoterápiával kombinált nivolumab esetében, illetve 19,7% (95%-os CI: 13,8; 26,8) a kemoterápia esetében.

A 20 hónapos minimális utánkövetési idővel kapott teljes túlélés és progressziómentes túlélés Kaplan-Meier-görbéit a 23. és a 24. ábra mutatja be.

23. ábra: Az OS Kaplan-Meier-görbéi a $\geq 1\%$ -os PD-L1-tumorsejt-expressziót mutató betegek esetében (CA209648)



A kockázatnak kitett betegek száma

Nivolumab + kemoterápia

158 143 129 105 88 76 66 52 38 32 19 15 5 1 0 0

Kemoterápia

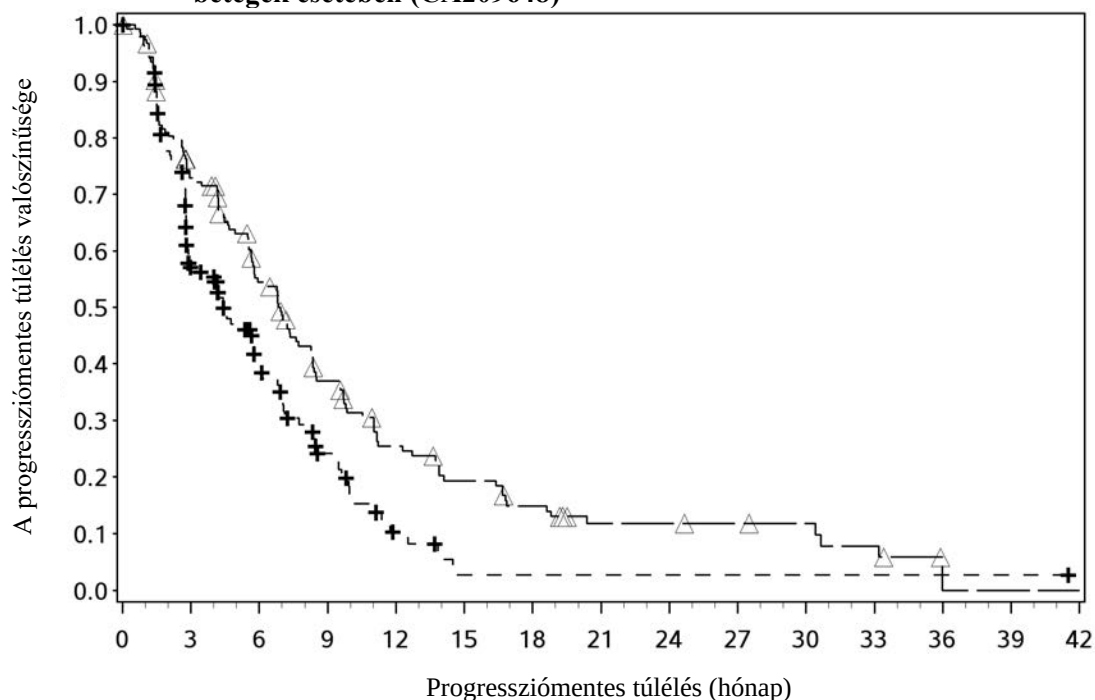
157 137 107 73 53 40 30 21 15 12 8 6 3 2 1 0

---△--- Nivolumab + kemoterápia (események: 118/158), medián és 95%-os CI: 15,05 (11,93; 18,63)

---+--- Kemoterápia (események: 130/157), medián és 95%-os CI: 9,07 (7,69; 10,02)

A 2021. aug. 23-i adatbáziszárás alapján; minimális utánkövetési idő 20 hónap

24. ábra: A PFS Kaplan-Meier-görbéi a $\geq 1\%$ -os PD-L1 tumorsejt-expressziót mutató betegek esetében (CA209648)



A kockázatnak kitett betegek száma

Nivolumab + kemoterápia

158 107 75 47 30 22 16 10 10 7 6 4 0 0 0

Kemoterápia

157 68 36 17 5 1 1 1 1 1 1 1 1 1 0

---△--- Nivolumab + kemoterápia (események: 123/158), medián és 95%-os CI: 6,93 (5,65; 8,35)

---+--- Kemoterápia (események: 101/157), medián és 95%-os CI: 4,44 (2,89; 5,82)

A 2021. aug. 23-i adatbáziszárás alapján; minimális utánkövetési idő 20 hónap

A nyelőcső vagy a gastroesophagealis junkció daganatának adjuváns kezelése.

Intravénás gyógyszerforma

A nyelőcső vagy a gastroesophagealis junkció daganatában szenvedő betegek adjuváns kezelésére adott nivolumab-monoterápia biztonságosságát és hatásosságát egy III. fázisú multicentrikus, randomizált, placebo kontrolllos, kettős vak vizsgálatban (CA209577) értékelték. A vizsgálatban olyan felnőtt betegek vettek részt, akik CRT-kezelést kaptak, majd ezt követően a karcinómájukat komplett sebészi reszekcióval eltávolították a randomizációt megelőző 16 héten belül, és akiknél patológiai reziduális betegséget igazolt a vizsgálóorvos, legalább ypN1-t vagy ypT1-t. Azokat a betegeket, akiknek a kiindulási teljesítménypontszáma ≥ 2 volt, nem kaptak egyidejű CRT-kezelést a műtéti beavatkozás előtt, IV. stádiumú reszekálható betegségük vagy aktív autoimmun betegségük volt, vagy egészségi állapotuk szisztémás immunszuppressziót igényelt, kizárták a klinikai vizsgálatokból. A betegek beválasztása független volt a tumor PD-L1-státuszától.

Összesen 794 beteget randomizáltak, akik 2:1 arányban 240 mg nivolumabot ($n = 532$) vagy placebót ($n = 262$) kaptak. A betegek 16 hétig kéthetente, 30 perc alatt, intravénásan kapták meg a nivolumabot, majd a 17. héttől kezdve négyhetente, 30 perc alatt 480 mg dózist kaptak. A placebo-karba randomizált betegek a placebót a nivolumabbal megegyező adagolási rendben kapták 30 percen keresztül. A randomizációt a tumor PD-L1-státusza ($\geq 1\%$ vs. $< 1\%$ vagy nem eldönthető vagy nem értékelhető), a patológiai nyirokcsomóstátusz (pozitív $\geq$ ypN1 vs. negatív ypN0), és a szövettan (laphám- vs. adenokarcinóma) szerint stratifikálták. A kezelés a betegség kiújulásáig, elfogadhatatlan toxicitás jelentkezéséig vagy legfeljebb 1 évig folytatódott. Az elsődleges hatásossági végpont a vizsgálóorvos által értékelt betegségmentes túlélés (disease-free survival, DFS) volt, amit úgy definiáltak, mint a randomizálás és az első kiújulás (lokális, regionális vagy az elsődleges reszekció

helyétől távoli) vagy a bármilyen okból bekövetkező halálozás között eltelt idő, bármelyik is következik be előbb. A kezelés alatt álló betegeknek az első 2 éven át 12 hetente, a 3–5. évben pedig 6–12 havonta legalább egy képalkotó vizsgálatot végeztek el a tumor kiújulásának kimutatására.

A kiindulási jellemzők általánosan egyensúlyban voltak a két csoportban. A medián életkor 62 év volt (tartomány: 26–86); a betegek 36%-a ≥ 65 éves, 5% pedig ≥ 75 éves volt. A betegek többsége fehérbőrű (82%) és férfi (85%) volt. A kiindulási ECOG-teljesítményszűz 0 (58%) vagy 1 (42%) volt.

Az előre meghatározott elsődleges időközi elemzéskor (legalább 6,2 hónapos utókövetés 24,4 hónapos középértékkel) a vizsgálat a DFS statisztikailag szignifikáns javulását igazolta a nivolumabra randomizált betegeknek a placebohoz képest. A vizsgálóorvos által meghatározott DFS középértéke 22,41 hónap (95%-os CI: 16,62; 34,00) volt a nivolumab, illetve 11,04 hónap (95%-os CI: 8,34; 14,32) a placebo esetében, HR: 0,69 (96,4%-os CI: 0,56; 0,86; p-érték: $< 0,0003$). A DFS elsődleges elemzése magába foglalta az új daganatellenes kezelés cenzorálását is. A DFS eredményei az új daganatellenes kezelésre vonatkozó cenzorálással és anélkül konzisztensek voltak. A DFS egy aktualizált leíró elemzése során, amelyben az utánpótlási idő minimum 14 hónap volt 32,2 hónapos középértékkel, a DFS javulását igazolták. Ennek a leíró másodlagos elemzésnek a hatásossági eredményeit a 29. táblázat és a 25. ábra mutatja be.

29. táblázat: Hatásossági eredmények (CA209577)

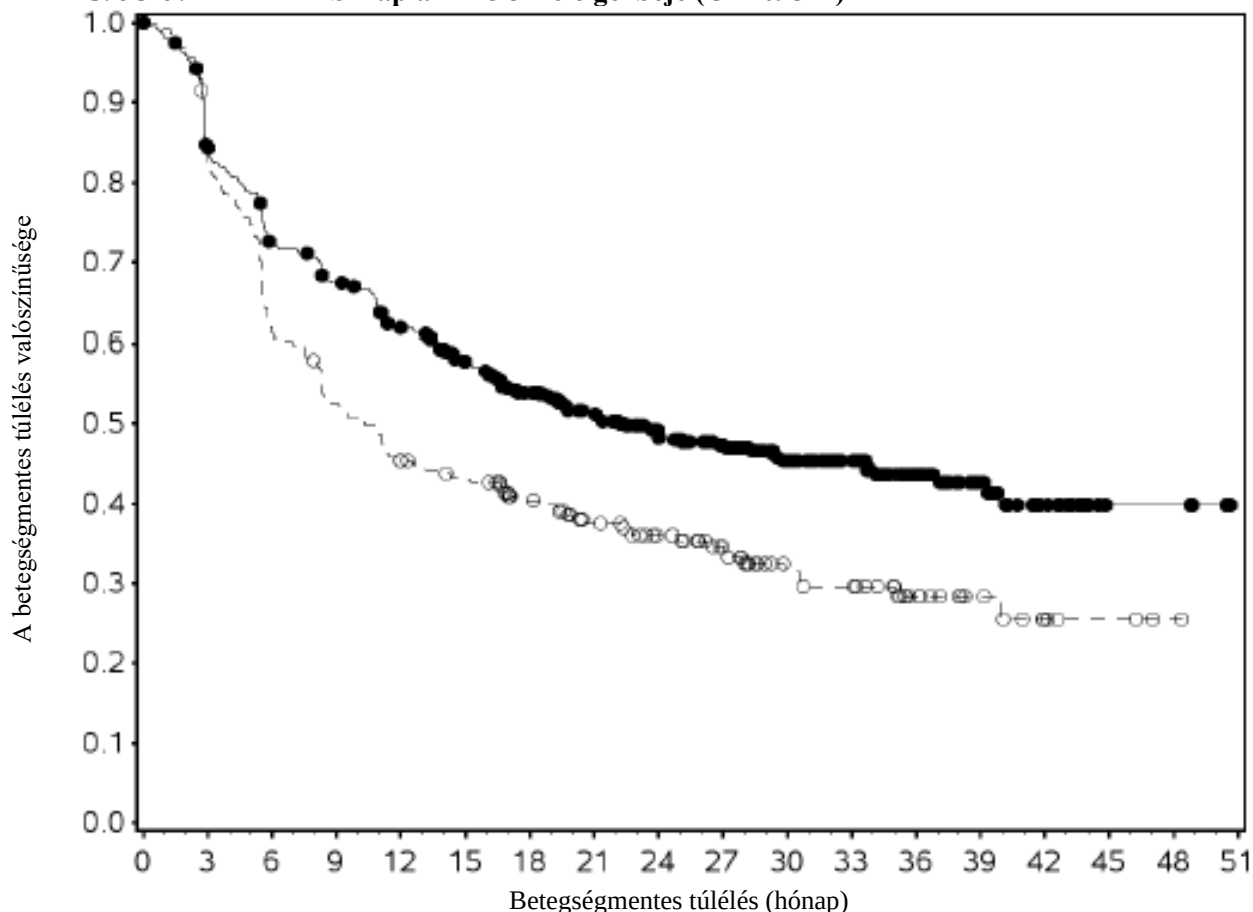
	nivolumab (n = 532)	placebo (n = 262)
Betegségmentes túlélés^a legalább 14 hónapos követés esetén^c		
Események (%)	268 (50)	171 (65)
Relatív hazard (95%-os CI) ^b	0,67 (0,55; 0,81)	
Medián (95%-os CI) (hónap)	22,4 (17,0; 33,6)	10,4 (8,3; 13,9)
Arány (95%-os CI) a 6. hónapban	72,6 (68,5; 76,3)	61,5 (55,3; 67,1)
Arány (95%-os CI) a 12. hónapban	61,8 (57,4; 65,8)	45,5 (39,3; 51,4)
Arány (95%-os CI) a 24. hónapban	48,3 (43,7; 52,8)	36,0 (29,9; 42,0)

^a Minden randomizált beteg alapján.

^b Stratifikált Cox-féle arányos hazard modell alapján.

^c Leíró elemzés az adatbázis lezárása alapján: 2021. febr. 18.

25. ábra: A DFS Kaplan-Meier-féle görbéje (CA209577)



A kockázatnak kitett betegek száma

Nivolumab	532	433	371	342	307	272	228	194	160	137	106	84	57	34	19	4	4	0
Placebo	262	211	158	134	114	107	88	73	62	50	33	30	18	11	5	3	1	0

—●— Nivolumab (események: 268/532), medián és 95%-os CI: 22,41 (16,95; 33,64)

---○--- Placebo (események: 171/262), medián és 95%-os CI: 10,35 (8,31; 13,93)

Az adatok lezárása alapján: 2021. szept. 18., minimális utánkövetési idő 14 hónap

A DFS-előny szövettantól és PD-L1-expressziótól függetlenül megfigyelhető.

A gyomor, a gastroesophagealis junctió vagy a nyelőcső adenocarcinómája

Intravénás gyógyszerforma

A kemoterápiával kombinált kéthetente 240 mg vagy háromhetente 360 mg nivolumab (a nivolumab dózisát és ütemezését az alkalmazott kemoterápiás sémától függően választották ki, lásd alább) biztonságosságát és hatásosságát egy III. fázisú, randomizált, nyílt vizsgálatban (CA209649) értékelték. A vizsgálatba olyan felnőtt (18 éves vagy idősebb) betegeket vontak be, akik korábban nem kezelt, előrehaladott vagy metasztatikus gyomor-, gastro-oesophagealis junctio- (GEJ) vagy nyelőcső-adenocarcinómában szenvedtek, előzőleg nem részesültek szisztémás kezelésben (beleértve a HER2-gátlókat is), és az ECOG-teljesítményszámuk 0 vagy 1 volt. A betegeket a tumorsejt PD-L1-státuszától függetlenül vonták be a vizsgálatba, és a tumorsejt PD-L1 expresszióját a PD-L1 IHC 28-8 pharmDx teszt segítségével határozták meg. A betegek tumor PD-L1-státuszának CPS segítségével történő retrospektív újraértékelését a randomizáláshoz használt PD-L1-festett tumorminták felhasználásával végezték el. A vizsgálatból kizárták azokat a betegeket, akiknek ismert HER2-pozitív daganata volt, akiknek ECOG-teljesítménypontszámának kiindulási értéke ≥ 2 volt, akiknél nem kezelt központi idegrendszeri metasztázis vagy aktív, ismert vagy feltételezett autoimmun betegségük volt, illetve egészségi állapotuk szisztémás immunszuppressziót igényelt. Összesen 643

meghatározatlan HER2-státuszú beteget (a vizsgált populáció 40,3%-a) vontak be a vizsgálatba. A randomizálást a tumorsejt PD-L1-státusza ($\geq 1\%$ vs. $< 1\%$ vagy meghatározatlan), a régió (Ázsia vs. Amerikai Egyesült Államok vs. a világ többi része), az ECOG-teljesítménystátusz (0 vs. 1) és a kemoterápiás kezelés szerint rétegezték. A kemoterápia FOLFOX (fluorouracil, leukovorin és oxaliplatin) vagy CapeOX (kapecitabin és oxaliplatin) volt.

Összesen 1581 beteget randomizáltak kemoterápiával kombinált nivolumab-kezelésre vagy kemoterápiás kezelésre. Közülük 955 beteg PD-L1 CPS-értéke ≥ 5 volt; 473 beteg a nivolumab és kemoterápia karban, 482 beteg pedig a kemoterápiás karban vett részt. A nivolumab plusz kemoterápiás karban a betegek 240 mg nivolumabot kaptak intravénás infúzióban 30 perc alatt, kéthetente FOLFOX rezsimmel (85 mg/m² oxaliplatin, 400 mg/m² leukovorin és 400 mg/m² fluorouracil intravénásan az 1. napon és 1200 mg/m² fluorouracil intravénásan folyamatos infúzióban napi 24 órán keresztül vagy a helyi standard gyakorlat szerint az 1. és 2. napon) kombinálva, vagy 360 mg nivolumabot intravénás infúzióban 30 perc alatt, CapeOX rezsimmel (130 mg/m² oxaliplatin intravénásan az 1. napon és 1000 mg/m² kapecitabin szájon át alkalmazva naponta kétszer az 1–14. napon) kombinálva 3 hetente. A kezelést a betegség progressziójáig, elfogadhatatlan toxicitásig, vagy csak a nivolumab esetében legfeljebb 24 hónapig folytatták. Azoknál a betegeknél, akik nivolumabot és kemoterápiát kaptak, és akiknél a kemoterápiát abbahagyták, a nivolumab-monoterápiát kéthetente 240 mg, háromhetente 360 mg vagy négyhetente 480 mg dózisban a kezelés megkezdését követő 24 hónapig alkalmazhatták. A tumorértékelésekre hathetente került sor a 48. hétig (a 48. hetet is beleértve), majd ezt követően 12 hetente.

A kiindulási jellemzők általában kiegyensúlyozottak voltak a kezelési csoportokban. A PD-L1 CPS ≥ 5 -t mutató betegeknél a medián életkor 62 év volt (tartomány: 18–90), 11%-uk ≥ 75 éves, 71%-uk férfi, 25%-uk ázsiai és 69%-uk fehérbőrű volt. A kiindulási ECOG-teljesítménystátusz 0 (42%) vagy 1 (58%) volt. A tumor lokalizációja a gyomor (70%), a GEJ (18%) és a nyelőcső (12%) volt.

Az elsődleges hatásossági mérőszámok a PFS (BICR alapján) és az OS voltak a PD-L1 CPS ≥ 5 -t mutató betegeknél, a PD-L1 IHC 28-8 pharmDX alapján. Az előre meghatározott hierarchikus tesztelés szerinti másodlagos végpont az OS volt a PD-L1 CPS ≥ 1 -t mutató és az összes randomizált beteg esetében; a további végpontok közé tartozott az ORR (BICR) a PD-L1 CPS ≥ 5 -t mutató és az összes randomizált beteg esetében. Az előre meghatározott elsődleges elemzés során, legalább 12,1 hónapos utánkövetési idővel, a vizsgálat statisztikailag szignifikáns javulást mutatott az OS és a PFS tekintetében a PD-L1 CPS ≥ 5 -t mutató betegeknél. A medián OS 14,4 hónap volt (95%-os CI: 13,1; 16,2) a kemoterápiával kombinált nivolumab esetében, illetve 11,1 hónap (95%-os CI: 10,0; 12,1) a kemoterápia esetében (HR = 0,71; 98,4%-os CI: 0,59; 0,86; p-érték $<0,0001$). A medián PFS 7,69 hónap volt (95% CI: 7,03; 9,17) a kemoterápiával kombinált nivolumab esetében, illetve 6,05 hónap (95%-os CI: 5,55; 6,90) a kemoterápia esetében (HR = 0,68; 98%-os CI: 0,56; 0,81; p-érték $<0,0001$). Az ORR 60% volt (95%-os CI: 55; 65) a kemoterápiával kombinált nivolumab esetében, illetve 45% (95%-os CI: 40; 50) a kemoterápia esetében.

A legalább 19,4 hónapos utánkövetési idővel végzett aktualizált leíró elemzés során az OS javulása összhangban volt az elsődleges elemzés eredményeivel. A hatásossági eredményeket a 30. táblázat valamint a 26. és 27. ábra mutatja be.

30. táblázat: Hatásossági eredmények a PD-L1 CPS ≥ 5 pontszámmal rendelkező betegek esetében (CA209649)

	nivolumab + kemoterápia (n = 473)	kemoterápia (n = 482)
Minimális utánkövetési idő 19,4 hónap ^a		
Teljes túlélés		
Események	344 (73%)	397 (82%)
Relatív hazard (95%-os CI) ^b	0,69 (0,60; 0,81)	
Medián (95%-os CI) (hónap) ^c	14,4 (13,1; 16,3)	11,1 (10,0; 12,1)
Arány (95%-os CI) a 12. hónapban	57,3 (52,6; 61,6)	46,4 (41,8; 50,8)

	nivolumab + kemoterápia (n = 473)	kemoterápia (n = 482)
Progressziómentes túlélés^d		
Események	342 (72,3%)	366 (75,9%)
Relatív hazard (95%-os CI) ^b	0,68 (0,59; 0,79)	
Medián (95%-os CI) (hónap) ^c	8,31 (7,03; 9,26)	6,05 (5,55; 6,90)
Arány (95%-os CI) a 12. hónapban	36,3 (31,7; 41,0)	21,9 (17,8; 26,1)
Objektív válaszadási arány, n^{d,e}		
(95%-os CI)	227/378 (60%) (54,9; 65,0)	176/390 (45%) (40,1; 50,2)
Teljes válasz	12,2%	6,7%
Részleges válasz	47,9%	38,5%
A válaszreakció időtartama^{d,e}		
Medián (95%-os CI) (hónap) ^c	9,69 (8,25; 12,22)	6,97 (5,62; 7,85)

^a Leíró elemzés az adatbázis lezárása alapján: 2021. jan. 04.

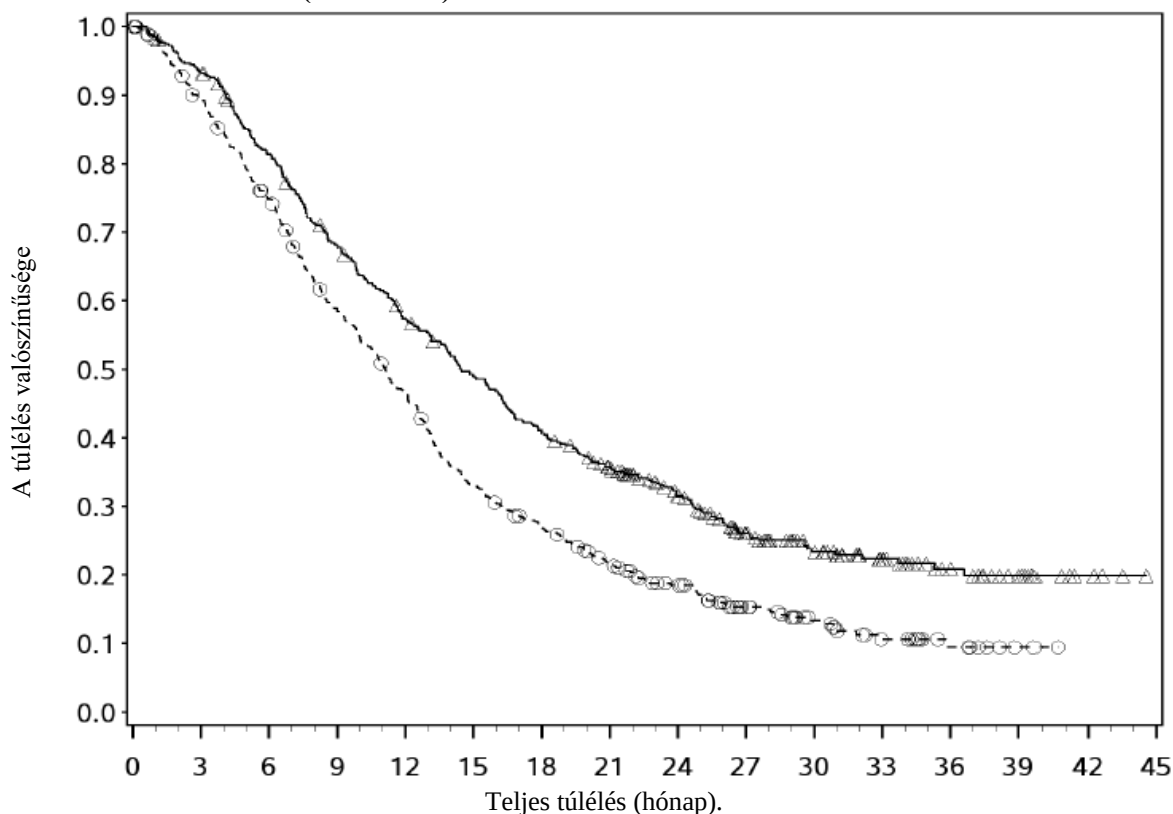
^b Stratifikált hosszú Cox-féle arányos hazard modell alapján.

^c Kaplan-Meier-becslés.

^d BICR által megerősítve.

^e A kiinduláskor mérhető betegséggel rendelkező betegek alapján.

26. ábra: Az OS Kaplan-Meier-görbéi a PD-L1 CPS ≥ 5 pontszámmal rendelkező betegek esetében (CA209649)



A kockázatnak kitett betegek száma

Nivolumab + kemoterápia

473 439 378 314 263 223 187 155 118 78 56 37 23 13 4 0

Kemoterápia

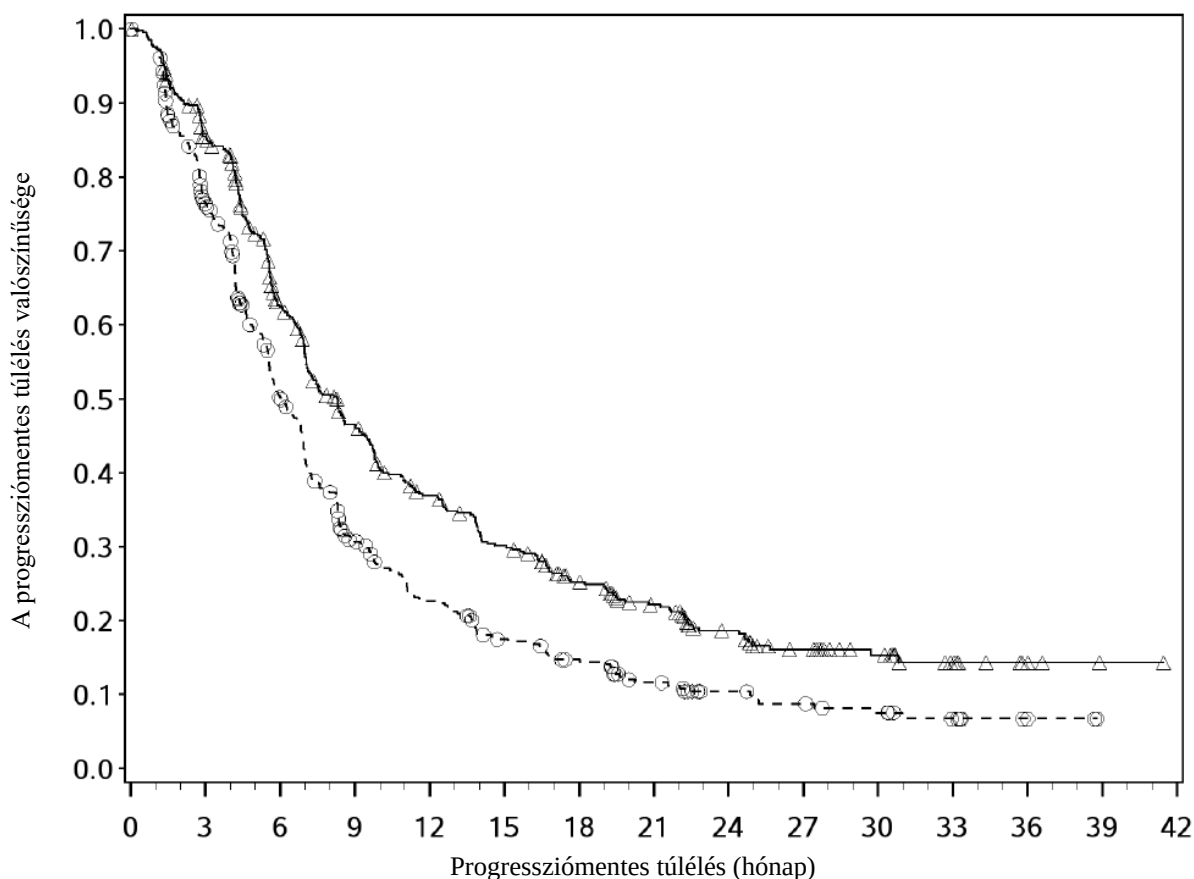
482 421 350 272 213 152 122 92 68 44 28 16 8 2 0 0

—△— Nivolumab + kemoterápia (események: 344/473), medián és 95%-os CI: 14,42 (13,14; 16,26)

--○-- Kemoterápia (események: 397/482), medián és 95%-os CI: 11,10 (10,02; 12,09)

Minimális utánkövetési idő 19,4 hónap

27. ábra: A PFS Kaplan–Meier-görbéi a PD-L1 CPS ≥ 5 pontszámmal rendelkező betegek esetében (CA209649)



A kockázatnak kitett betegek száma

Nivolumab + kemoterápia

473 386 259 186 143 115 88 67 47 31 20 11 4 1 0

Kemoterápia

482 328 202 114 81 58 46 30 20 16 12 7 3 0 0

—△— Nivolumab + kemoterápia (események: 342/473), medián és 95%-os CI: 8,31 (7,03; 9,26)

---○--- Kemoterápia (események: 397/482), medián és 95%-os CI: 6,05 (5,55; 6,90)

Minimális utánkövetési idő 19,4 hónap

Gyermekek és serdülők

Szubkután gyógyszerforma

Az OPDIVO oldatos injekcióval kapcsolatban nem végeztek célzott vizsgálatokat gyermekeknél és serdülőknél.

Az Európai Gyógyszerügynökség a gyermekek és serdülők esetén minden korosztálynál eltekint a szubkután alkalmazott OPDIVO oldatos injekció vizsgálati eredményeinek benyújtási kötelezettségétől a malignus neoplasmák (kivéve a központi idegrendszeri daganatokat, a Hodgkin-limfómától eltérő vérképzőszervi és nyirokszöveti daganatokat) kezelése esetén (lásd 4.2 pont, gyermekgyógyászati alkalmazásra vonatkozó információk).

Biztonságosság és hatásosság időseknél

Nem számoltak be az idős (≥ 65 éves) és fiatalabb betegek (< 65 éves) között mutatkozó, a biztonságosságra vagy a hatásosságra vonatkozó általános különbségekről. A 75 éves vagy annál idősebb fej–nyaki laphámsejtes carcinómában és adjuváns kezelésben részesülő, melanómában és adjuváns kezelésben részesülő, OC-ben vagy GEJC-ben szenvedő betegektől származó adatok

menyisége túlságosan korlátozott ahhoz, hogy erre a populációra vonatkozóan következtetéseket lehessen levonni.

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

A nivolumab oldatos injekció farmakokinetikát (PK) populációs PK megközelítéssel értékelték. A farmakokinetikát 1200 mg dózisban, 4 hetente többszöri dózisban alkalmazva vizsgálták.

A nivolumab 28 napon át átlagolt szérumkoncentrációja (Cavgd28) azt mutatta, hogy a szubkután nivolumab (77,4 mcg/ml) nem kedvezőtlenebb, mint az intravénás nivolumab (36,9 mcg/ml), mértani átlagos arány: 2,098 (90%-os CI: 2,001; 2,200). A nivolumab egyensúlyi minimális szérumkoncentrációja (C_{minss}) alapján a szubkután nivolumab (122,2 mcg/ml) nem volt kedvezőtlenebb, mint az intravénás nivolumab (68,9 mcg/ml), mértani átlagos arány: 1,774 (90%-os CI: 1,633; 1,927).

Felszívódás

A nivolumab oldatos injekció átlagos felszívódási sebességi állandója (K_a) 0,0123 óra⁻¹ (vagy 0,295 nap⁻¹), biohasznosulása (F) pedig 78,8%. A csúskoncentrációk körülbelül 6 nap alatt alakultak ki.

Eloszlás

A geometriai átlag (CV%) eloszlási térfogat egyensúlyi állapotban (V_{ss}) 6,32 l (21,3%).

Elimináció

A nivolumab oldatos injekció humán clearance (Cl) idővel csökken, a kiindulási értékekhez képest 24,6%-os (CV%) átlagos maximális csökkenéssel (15,8%), ami 7,18 ml/óra (52,3%) geometriai átlag (CV%) egyensúlyi clearance-t (CL_{ss}) eredményezett vesesejtes carcinomában szenvedő betegeknél; a CL_{ss} csökkenése klinikailag nem tekinthető relevánsnak.

Az eliminációs felezési felezési idő (t_{1/2}) geometriai átlaga (CV%) 26,5 nap (32,1%).

Különleges betegcsoportok

A következő tényezőknek nem volt klinikailag jelentős hatása a nivolumab oldatos injekció biohasznosulására: nem és teljesítménystátusz. A következő tényezőknek nem volt klinikailag jelentős hatása a nivolumab oldatos injekció clearance-ére: testtömeg (35–153 kg), nem, eGFR (24–124 ml/perc/1,73 m²) vagy teljesítménystátusz.

Vesekárosodás

Az intravénás nivolumab populációs farmakokinetikai analizisében, a vesekárosodásnak a nivolumab clearance-ére gyakorolt hatását enyhe (GFR < 90 és ≥ 60 ml/min/1,73 m²; n = 379), közepes fokú (GFR < 60 és ≥ 30 ml/min/1,73 m²; n = 179) vagy súlyos (GFR < 30 és ≥ 15 ml/min/1,73 m²; n = 2) vesekárosodásban szenvedő betegeknél értékelték, és hasonlították össze ép vesefunkcióval rendelkező betegekével (GFR ≥ 90 ml/min/1,73 m²; n = 342). Az enyhe vagy közepes fokú vesekárosodásban és az ép veseműködésű betegeknél nem találtak klinikailag jelentős különbséget a nivolumab clearance-ében. A súlyos vesekárosodásban szenvedő betegektől származó adatok mennyisége túlságosan korlátozott ahhoz, hogy erre a populációra vonatkozóan következtetéseket lehessen levonni (lásd 4.2 pont).

Májkárosodás

Az intravénás nivolumab populációs farmakokinetikai analizisében, a májkárosodásnak a nivolumab clearance-ére gyakorolt hatását enyhe (összbilirubin 1,0–1,5-ször a normálérték felső határa vagy a GOT > a normálérték felső határa, a National Cancer Institute hepaticus dysfunctio kritériumai felhasználásával definiálva; n = 92) mértékű májkárosodásban szenvedő betegeknél értékelték, és

hasonlították össze ép májfunkcióval rendelkező betegekével (összbilirubin és GOT $\leq$ a normálérték felső határa; n = 804). Az enyhe fokú májkárosodásban szenvedő és az ép májműködésű betegeknel nem találtak klinikailag jelentős különbséget a nivolumab clearance-ében. A nivolumabot közepesen súlyos fokú (összbilirubin > 1,5–3-szor a normálérték felső határa és bármilyen GOT) vagy súlyos májkárosodásban szenvedő (összbilirubin > 3-szor a normálérték felső határa és bármilyen GOT) betegeknel nem vizsgálták (lásd 4.2 pont).

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

A vemhesség murin modelljeiben kimutatták, hogy a PD-L1 szignalizáció blokádjá szétrombolja a magzattal szembeni toleranciát, és így növeli a magzati veszteséget. A nivolumab prenatalis és posztnatalis fejlődésre gyakorolt hatásait majmokban értékelték, a nivolumabot az organogenesisnek az első trimeszterben történő megjelenésétől az ellésig hetente kétszer kapták, (az AUC alapján) a 3 mg/ttkg-os klinikai dózis mellett megfigyeltnél vagy 8-szor vagy 35-ször magasabb expozíciós szinten. A magzati veszteség és a megnövekedett neonatális mortalitás dóziszfüggő emelkedését észlelték a harmadik trimeszter elején.

A nivolumabbal kezelt nőtények megmaradó utódai a vemhesség tervezett befejeződéséig életben maradtak, a kezeléssel összefüggő klinikai tünetek, a normális fejlődéstől való eltérések, a szervtömegekre gyakorolt hatások, valamint szemmel látható és mikroszkopikus patológiai elváltozások nélkül. A növekedési indexek eredményei, valamint a teratogén, viselkedés neurológiai, immunológiai és klinikai patológiai paraméterek a teljes 6 hónapos posztnatalis periódus alatt a kontroll-csoportnál észleltekhöz hasonlóak voltak. Ugyanakkor hatásmechanizmusa alapján a magzati nivolumab-expozíció növelheti az immunrendszeri eredetű betegségek kialakulásának kockázatát, vagy megváltoztatja a normális immunválaszt, és a PD-1-kiütött egereknél immunrendszeri eredetű betegségekről számoltak be.

Nivolumabbal fertilitási vizsgálatokat nem végeztek.

Szubkután gyógyszerforma

A hialuronidáz az emberi szervezet legtöbb szövetében megtalálható. A hagyományos – ismételt adagolású dózistoxicitási, biztonságossági farmakológiai végpontokat tartalmazó – vizsgálatokból származó nem klinikai jellegű adatok azt igazolták, hogy a rekombináns humán hialuronidáz alkalmazásakor humán vonatkozásban különleges kockázat nem várható. Az rHuPH20-zal végzett reprodukciós toxikológiai vizsgálatok egerekben magas szisztémás expozíció esetén embrió- és magzati toxicitást mutattak ki, de nem mutattak ki teratogén potenciált.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

rekombináns humán hialuronidáz (rHuPH20)
hisztidin
hisztidin–hidroklorid–monohidrát
szacharóz
pentetasav
poliszorbát 80 (E433)
metionin
injekcióhoz való víz

6.2 Inkompatibilitások

Kompatibilitási vizsgálatok hiányában ez a gyógyszer nem keverhető más gyógyszerekkel.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

Bontatlan injekciós üveg

3 év

Tárolás fecskendőben

Mikrobiológiai szempontból, miután az injekciós üvegből a fecskendőbe került, a gyógyszert azonnal fel kell használni, mivel a gyógyszer nem tartalmaz antimikrobiális tartósítószer vagy bakteriosztatikus hatóanyagot. Ha nem használják fel azonnal, a fecskendőbe átvitt OPDIVO oldatos injekció hűtőszekrényben, 2 °C és 8 °C közötti hőmérsékleten, fénytől védve legfeljebb 7 napig és/vagy szobahőmérsékleten 20 °C és 25 °C között, szobai megvilágítás mellett legfeljebb 8 órán át tárolható. Dobja el, ha a tárolási idő meghaladja ezeket a határértékeket. Az injekciós fecskendő elkészítése során gondoskodni kell az aseptikus körülmények betartásáról.

6.4 Különleges tárolási előírások

Hűtőszekrényben (2 °C–8 °C) tárolandó.

Nem fagyasztható!

A fénytől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

A fecskendő előkészítés utáni tárolására vonatkozó előírásokat lásd a 6.3 pontban.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

Butilgumi dugóval és alumínium plombával, narancssárga színű műanyag, lepattintható kupakkal lezárt I. típusú üvegből készült injekciós üveg, amely 5 ml oldatos injekciót tartalmaz.

Egy injekciós üveget tartalmazó kiszerelés.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések és egyéb, a készítmény kezelésével kapcsolatos információk

Az elkészítést képzett személyzetnek kell végeznie, a helyes gyakorlat, különösképpen az aszepszis szabályainak betartásával.

A fecskendő előkészítése

Az OPDIVO oldatos injekció kizórlag egyszer használható fel, és használatra kész.

Az OPDIVO oldatos injekciót NEM szabad hígítani vagy más gyógyszerekkel keverni.

Az OPDIVO oldatos injekció polipropilénnel, polikarbonáttal, polietilénnel, poliuretánnal, poli(vinil-kloriddal), fluorozott etilén-propilénnel és rozsdamentes acéllal kompatibilis.

Az OPDIVO oldatos injekciónak tiszta vagy opálos, színtelen vagy sárga oldat. Használat előtt szemrevételezéssel ellenőrizze és dobja el, ha az oldat zavaros, elszíneződött vagy néhány áttetsző – fehér részecskén kívül egyéb részecskéket tartalmaz.

Ne rázza az injekciós üveget!

A gyógyszer injekciós üvegből történő felszívásához fecskendőre és transzfertűre van szükség. Az OPDIVO oldatos injekció 23G-25G injekciós tűvel vagy szubkután beadókészlettel (pl. szárnyas/pillangó) adható be szubkután.

Amennyiben 600 mg-os dózis beadására van szükség, 1 injekciós üveget hagyjon szobahőmérsékletűre melegedni, majd szívjon fel 5 ml OPDIVO oldatos injekciót a fecskendőbe.

Amennyiben 1200 mg-os dózis beadására van szükség, 2 injekciós üveget hagyjon szobahőmérsékletűre melegedni, majd szívjon fel 10 ml OPDIVO oldatos injekciót a fecskendőbe.

Az injekciós tűt közvetlenül a beadás előtt kell a fecskendőre erősíteni, hogy elkerülhető legyen az eltömődés.

Az elkészített adagot ajánlott azonnal felhasználni.

Ha tárolásra van szükség (lásd 6.3 pont), a tárolás előtt helyezze fel a fecskendő védőkupakját.

Hűtőben történő tárolás esetén hagyja, hogy az oldat beadás előtt elérje a környezeti hőmérsékletet.

Megsemmisítés

Az injekciós üvegben maradó fel nem használt oldatot dobja el.

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

7. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG
Plaza 254
Blanchardstown Corporate Park 2
Dublin 15, D15 T867
Írország

8. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/15/1014/005

9. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/ MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

A forgalombahozatali engedély első kiadásának dátuma: 2015. június 19.

A forgalombahozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma: 2020. április 23.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<https://www.ema.europa.eu>) található.

II. MELLÉKLET

- A. A BIOLÓGIAI EREDETŰ HATÓANYAG GYÁRTÓJA ÉS A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ**
- B. A KIADÁSRA ÉS A FELHASZNÁLÁSRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK**
- C. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLYBEN FOGLALT EGYÉB FELTÉTELEK ÉS KÖVETELMÉNYEK**
- D. A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK**

A. A BIOLÓGIAI EREDETŰ HATÓANYAG GYÁRTÓJA ÉS A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ

A biológiai eredetű hatóanyag gyártójának neve és címe

Swords Laboratories Unlimited Company t/a Bristol-Myers Squibb Cruiserath Biologics
Cruiserath Road, Mulhuddart
Dublin 15, D15 H6EF
Írország

A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártó neve és címe

Swords Laboratories Unlimited Company t/a Bristol-Myers Squibb Cruiserath Biologics
Cruiserath Road, Mulhuddart
Dublin 15, D15 H6EF
Írország

B. A KIADÁSRA ÉS A FELHASZNÁLÁSRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK

Korlátozott érvényű orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer (lásd I. Melléklet: Alkalmazási előírás, 4.2 pont).

C. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLYBEN FOGLALT EGYÉB FELTÉTELEK ÉS KÖVETELMÉNYEK

- **Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések (Periodic safety update report, PSUR)**

Erre a készítményre a PSUR-okat a 2001/83/EK irányelv 107c. cikkének (7) bekezdésében megállapított és az európai internetes gyógyszerportálon nyilvánosságra hozott uniós referencia-időpontok listája (EURD-lista), illetve annak bármely későbbi frissített változata szerinti követelményeknek megfelelően kell benyújtani.

D. A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK

- **Kockázatkezelési terv**

A forgalombahozatali engedély jogosultja kötelezi magát, hogy a forgalombahozatali engedély 1.8.2 moduljában leírt, jóváhagyott kockázatkezelési tervben, illetve annak jóváhagyott frissített verzióiban részletezett, kötelező farmakovigilanciai tevékenységeket és beavatkozásokat elvégzi.

A frissített kockázatkezelési terv benyújtandó a következő esetekben:

- ha az Európai Gyógyszerügynökség ezt indítványozza;
- ha a kockázatkezelési rendszerben változás történik, főként azt követően, hogy olyan új információ érkezik, amely az előny/kockázat-profil jelentős változásához vezethet, illetve (a biztonságos gyógyszeralkalmazásra vagy kockázatminimalizálásra irányuló) újabb, meghatározó eredmények születnek.

- **Kockázatminimalizálásra irányuló további intézkedések**

A forgalombahozatali engedély jogosultjának biztosítania kell, hogy minden tagállamban, ahol az OPDIVO forgalomba kerül, minden olyan egészségügyi szakember és beteg/gondozó, aki várhatóan

felírja és alkalmazza az OPDIVO-t hozzáférjen, illetve megkapja a Betegeknek szóló információs kártyát.

- A **Betegkártya** az alábbi kulcsfontosságú üzeneteket kell, tartalmazza:
- Az OPDIVO-val történő kezelés fokozhatja az alábbiak kialakulásának kockázatát:
 - o immunrendszeri eredetű pneumonitis,
 - o immunrendszeri eredetű colitis,
 - o immunrendszeri eredetű hepatitis
 - o immunrendszeri eredetű nephritis és veseműködési zavar,
 - o immunrendszeri eredetű endokrin betegségek,
 - o immunrendszeri eredetű bőrreakciók,
 - o egyéb immunrendszeri eredetű mellékhatások.
- A biztonságossági aggályok jelei és tünetei és hogy mikor kell az egészségügyi szakember segítségét kérni.
- Az OPDIVO-t felíró orvos elérhetősége.
- **Forgalomba hozatalt követő intézkedések teljesítésére vonatkozó speciális kötelezettség**

A forgalombahozatali engedély jogosultjának a megadott határidőn belül meg kell tennie az alábbi intézkedéseket:

Leírás	Határidő
1. Forgalombahozatali engedélyezés utáni gyógyszerhatásossági vizsgálat (<i>post authorisation efficacy study</i> , PAES): Az ipilimumabbal kombinált nivolumab-kezelés során az ipilimumabnak a hatásosságra és toxicitásra gyakorolt hatásának további tisztázása érdekében a forgalombahozatali engedély jogosultjának randomizált összehasonlító klinikai vizsgálatot kell végeznie, az ipilimumabbal kombinált nivolumab-terápia hatásosságát és toxicitását összehasonlítva a nivolumab-monoterápiával előzőleg nem kezelt, intermediér/rossz prognózisú előrehaladott vesesejtes carcinomában szenvedő betegeken, a megfelelő PD-L1-expressziós szinteken. Ezt a vizsgálatot egy elfogadott protokoll szerint kell elvégezni.	2027. február 28.
2. Forgalombahozatali engedélyezés utáni gyógyszerhatásossági vizsgálat (<i>post authorisation efficacy study</i> , PAES): A nivolumabnak a nyelőcső vagy a gastroesophagealis junkció daganatában szenvedő felnőtt betegek adjuváns kezelésében való hatékonyságának további jellemzése érdekében a MAH-nak be kell nyújtania a III. fázisú CA209577 vizsgálat második időközi elemzéséből származó OS-adatokat és a végleges OS-elemzést.	2025. június 30.
3. Forgalombahozatali engedélyezés utáni gyógyszerhatásossági vizsgálat (<i>post authorisation efficacy study</i> , PAES): A nivolumabnak az izominvazív urothelialis carcinomában szenvedő felnőtt betegek adjuváns kezelésében való hatásosságának további jellemzése érdekében a MAH-nak be kell nyújtania a III. fázisú CA209274 vizsgálat második IA elemzéséből származó OS-adatokat és a végleges OS-elemzést a $\geq 1\%$ -os PD-L1-expressziót mutató betegpopulációban.	2017. december 31.

4. Forgalmahozatali engedélyezés utáni gyógyszerhatásossági vizsgálat (<i>post authorisation efficacy study</i>, PAES): A nivolumabnak a IIB vagy IIC stádiumú melanómában szenvedő felnőtt és 12 éves vagy annál idősebb serdülő betegek adjuváns kezelésében való hatásosságának további jellemzése érdekében a forgalmahozatali engedély jogosultjának be kell nyújtania a CA20976K III. fázisú vizsgálat első időközi OS-elemzéséből származó OS-adatokat.	2029. március 31.
5. Forgalmahozatali engedélyezés utáni gyógyszerhatásossági vizsgálat (<i>post-authorisation efficacy study</i>, PAES): A reszekálható, nem kissejtes tüdőcarcinómában szenvedő olyan felnőttek kezelésében, akiknél magas a kiújulás kockázata, és akiknél a daganat $\geq 1\%$-ban mutat PD-L1 expressziót, neoadjuváns kezelésként alkalmazott platinaalapú kemoterápiával kombinált OPDIVO, és azt követően az adjuváns kezelésként alkalmazott OPDIVO-monoterápia hosszú távú hatásosságának jellemzésére a forgalmahozatali engedély jogosultjának be kell nyújtania a CA20977T, III. fázisú, randomizált, kettős vak vizsgálat végleges OS-elemzésének eredményeit.	2027. június 30-ig

III. MELLÉKLET
CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ

A. CÍMKESZÖVEG

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

KÜLSŐ DOBOZ

1. A GYÓGYSZER NEVE

OPDIVO 10 mg/ml koncentrátum oldatos infúzióhoz
nivolumab

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

10 mg nivolumabot tartalmaz milliliterenként a koncentrátum.
40 mg nivolumab 4 ml koncentrátumot tartalmazó injekciós üvegenként.
100 mg nivolumab 10 ml koncentrátumot tartalmazó injekciós üvegenként.
120 mg nivolumab 12 ml koncentrátumot tartalmazó injekciós üvegenként.
240 mg nivolumab 24 ml koncentrátumot tartalmazó injekciós üvegenként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Segédanyagok: nátrium-citrát-dihidrát, nátrium-klorid, mannit (E421), pentetasav, poliszorbát 80 (E433), nátrium-hidroxid, sósav, injekcióhoz való víz.

További információkért lásd a Betegtájékoztatót.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Koncentrátum oldatos infúzióhoz.

40 mg/4 ml
100 mg/10 ml
120 mg/12 ml
240 mg/24 ml

1 injekciós üveg

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Intravénás alkalmazásra
Kizárólag egyszeri alkalmazásra.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELÝ SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES**8. LEJÁRATI IDŐ**

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Hűtőszekrényben tárolandó.

Nem fagyasztható!

A fénytől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**11. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG

Plaza 254

Blanchardstown Corporate Park 2

Dublin 15, D15 T867

Írország

12. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/15/1014/001 40 mg-os injekciós üveg

EU/1/15/1014/002 100 mg-os injekciós üveg

EU/1/15/1014/003 240 mg-os injekciós üveg

EU/1/15/1014/004 120 mg-os injekciós üveg

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK****16. BRAILLE-ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Braille-írás feltüntetése alól felmentve.

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

KÜLSŐ DOBOZ

1. A GYÓGYSZER NEVE

OPDIVO 600 mg oldatos injekció
Nivolumab

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

600 mg nivolumab 5 ml oldatban injekciós üvegenként.
120 mg nivolumabot tartalmaz milliliterenként az oldatos injekció.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Segédanyagok: rekombináns humán hialuronidáz (rHuPH20), hisztidin, hisztidin–hidroklorid–monohidrát, szacharóz, pentetasav, poliszorbát 80, metionin, injekcióhoz való víz. Alkalmazás előtt további információkért olvassa el a betegtájékoztatót.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Oldatos injekció.

600 mg/5 ml

1 injekciós üveg

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Kizárólag szubkután alkalmazásra.
Egyszeri alkalmazásra.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELÝ SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Hűtőszekrényben tárolandó.

Nem fagyasztható!

A fénytől való védelem érdekében az eredeti dobozban tárolandó.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**11. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG

Plaza 254

Blanchardstown Corporate Park 2

Dublin 15, D15 T867

Írország

12. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/15/1014/005

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK****16. BRAILLE-ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Braille-írás feltüntetése alól felmentve.

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC

SN

NN

A KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

INJEKCIÓS ÜVEG CÍMKE

1. A GYÓGYSZER NEVE

OPDIVO 10 mg/ml steril koncentrátum
nivolumab

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

10 mg nivolumabot tartalmaz milliliterenként a koncentrátum.
120 mg nivolumab 12 ml koncentrátumot tartalmazó injekciós üvegenként.
240 mg nivolumab 24 ml koncentrátumot tartalmazó injekciós üvegenként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Segédanyagok: nátrium-citrát-dihidrát, nátrium-klorid, mannit (E421), pentetasav, poliszorbát 80 (E433), nátrium-hidroxid, sósav, injekcióhoz való víz.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Steril koncentrátum

120 mg/12 ml
240 mg/24 ml

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Intravénás alkalmazásra
Kizárólag egyszeri alkalmazásra.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELLYEL SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Hűtőszekrényben tárolandó.

Nem fagyasztható!

A fénytől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**11. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG

Plaza 254

Blanchardstown Corporate Park 2

Dublin 15, D15 T867

Írország

12. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/15/1014/003 240 mg-os injekciós üveg

EU/1/15/1014/004 120 mg-os injekciós üveg

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK****16. BRAILLE-ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Braille-írás feltüntetése alól felmentve.

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD**18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA**

A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

INJEKCIÓS ÜVEG CÍMKE

1. A GYÓGYSZER NEVE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

OPDIVO 10 mg/ml steril koncentrátum
nivolumab
iv. alkalmazásra

2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK

Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Kizárólag egyszeri alkalmazásra.

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. A TARTALOM TÖMEGRE, TÉRFOGATRA VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA

40 mg/4 ml
100 mg/10 ml

6. EGYÉB INFORMÁCIÓK

A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

INJEKCIÓS ÜVEG CÍMKE

1. A GYÓGYSZER NEVE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

OPDIVO 600 mg oldatos injekció
Nivolumab
Subcutan alkalmazásra

2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. A TARTALOM TÖMEGRE, TÉRFOGATRA VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA

600 mg/5 ml

6. EGYÉB INFORMÁCIÓK

B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ

Betegájékoztató: Információk a felhasználó számára

OPDIVO 10 mg/ml koncentrátum oldatos infúzióhoz nivolumab

Mielőtt elkezdi alkalmazni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.

- Tartsa meg a betegájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- Fontos, hogy a Betegeknek szóló információs kártyát a kezelés alatt mindig magánál tartsa.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához.
- Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát. Ez a betegájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

A betegájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer az OPDIVO, és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók az OPDIVO alkalmazása előtt
3. Hogyan kell az OPDIVO-t alkalmazni?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell az OPDIVO-t tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

1. Milyen típusú gyógyszer az OPDIVO, és milyen betegségek esetén alkalmazható?

Az OPDIVO egy olyan gyógyszer, amelyet

- előrehaladott melanóma (a bőrrák egyik fajtája) kezelésére alkalmaznak felnőtteknél, valamint 12 éves és annál idősebb serdülőknél,
- melanoma teljes sebészi eltávolítása (reszekció) után alkalmaznak felnőtteknél, valamint 12 éves és annál idősebb serdülőknél (a műtét utáni kezelést adjuváns terápiának nevezik),
- előrehaladott nem kissejtes tüdőrák (a tüdőrák egyik fajtája) kezelésére alkalmaznak felnőtteknél,
- nem kissejtes tüdőrák (a tüdőrák egyik típusa) reszekció előtti kezelése felnőtteknél (a műtét előtti kezelést neoadjuváns terápiának nevezik)
- nem kissejtes tüdőrák (a tüdőrák egy típusa) reszekció előtti és reszekció utáni kezelése felnőtteknél (a műtét előtti kezelést neoadjuváns terápiának, a műtét utáni kezelést adjuváns terápiának nevezik)
- rosszindulatú mellhártyadaganat (mezotelióma) (a mellhártyát érintő rák egyik fajtája) kezelésére alkalmaznak felnőtteknél,
- előrehaladott vesesejtes karcinóma (előrehaladott veserák) kezelésére alkalmaznak felnőtteknél,
- korábbi kezelések, köztük autológ őssejtátültetés (az Ön saját vérképző sejtjeinek beültetése) után kiújuló vagy azokra nem reagáló klasszikus Hodgkin-limfóma kezelésére alkalmaznak felnőtteknél,
- a fej és a nyak előrehaladott rákos daganatainak kezelésére alkalmaznak felnőtteknél,
- előrehaladott uroteliális karcinóma (a húgyhólyag és a húgyutak rákos daganata) kezelésére alkalmaznak felnőtteknél,
- uroteliális karcinóma kezelésére alkalmaznak felnőtteknél, a daganat teljes eltávolítása után,
- előrehaladott kolorektális rák (vastagbélrák, végbélrák) kezelésére alkalmaznak felnőtteknél,
- előrehaladott nyelöcsőrák kezelésére alkalmaznak felnőtteknél,
- a nyelöcső- vagy a gyomor–nyelöcső-összeköttetés-daganat patológiai maradványbetegségének kezelésére alkalmaznak a kemoradiológias kezelést követő műtét után felnőtteknél,
- a gyomor, a gyomor–nyelöcső-összeköttetés vagy a nyelöcső előrehaladott adenokarcinómája (gyomor- vagy nyelöcsőrák) felnőtteknél
- nem eltávolítható (nem reszekábilis) vagy előrehaladott májrák (hepatocellularis carcinoma) felnőtteknél.

A benne lévő hatóanyag a nivolumab, amely egy monoklonális ellenanyag, egy olyan fehérje típus, amelynek feladata, hogy felismerje és kapcsolódjon egy, a szervezetben lévő specifikus vegyülethez, mint célponthoz.

A nivolumab kötődik a programozott sejthalál-1-receptor (PD-1) elnevezésű célpont fehérjéhez, ami le tudja állítani a T-sejtek működését (ez a fehérvérsejteknek egy olyan típusa, amely az immunrendszernek, a szervezet természetes védekezőmechanizmusának a részét képezi). A PD-1-hez történő kötődésével a nivolumab blokkolja annak működését, és megakadályozza, hogy az leállítsa az Ön T-sejtjeit. Ez segít fokozni a melanómasejtek, a tüdőráksejtek, a veseráksejtek, a nyirokráksejtek, a fej és a nyak rákos sejtjei, a húgyhólyag, a vastagbél, a végbél, a gyomor, a nyelőcső vagy a gyomor–nyelőcső-összeköttetés rákos sejtjei elleni aktivitásukat.

Az OPDIVO más rákellenes gyógyszerekkel kombinációban is alkalmazható. Fontos, hogy ezen gyógyszerek betegtájékoztatóját is olvassa el. Ha bármilyen kérdése van ezekkel a gyógyszerekkel kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát.

2. Tudnivalók az OPDIVO alkalmazása előtt

Nem kaphat OPDIVO-t

- ha **allergiás** a nivolumabra vagy a gyógyszer 6. pontban, a „A csomagolás tartalma és egyéb információk” alatt felsorolt egyéb összetevőjére. **Beszéljen kezelőorvosával**, ha nem biztos ebben.

Figyelmeztetések és óvintézkedések

Az OPDIVO alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával, mivel az az alábbiakat okozhatja:

- **Szívproblémák**, például a szívverés ritmusában vagy sebességében bekövetkező változás, szívritmuszavar.
- **Tüdőbetegségek**, mint például légzési nehézség vagy köhögés. Ezek a tüdő gyulladásának tünetei lehetnek (pneumonitisz vagy intersticiális tüdőbetegség).
- **Hasmenés** (vizes, laza vagy puha széklet) vagy a **beleik gyulladásának** (kolitisz) bármilyen tünete, mint például a hasi fájdalom és a nyákos vagy véres széklet.
- **Májgyulladás (hepatitisz)**. A májgyulladás okozta jelek és tünetek közé tartozhatnak a kóros májfunkciós vizsgálati eredmények, a szem vagy a bőr sárgás elszíneződése (sárgaság), a jobb oldalon jelentkező hasi fájdalom vagy a fáradtság.
- **A vesék gyulladása vagy betegségei**. A jelek és tünetek közé tartozhatnak a kóros vesefunkciós vizsgálati eredmények vagy a csökkent vizeletmennyiség.
- **A hormontermelő mirigyek betegségei** (beleértve az agyalapi mirigyet, a pajzsmirigyet, a mellékpajzsmirigyet és a mellékveséket), amelyek befolyásolhatják ezen mirigyek működését. Ezeknek a mirigyeknek a nem megfelelő működéséből eredő jelek és tünetek közé tartozhat a kimerültség (túlzott fáradtság), testtömegváltozás vagy fejfájás, a vér kalciumszintjének csökkenése és látászavarok.
- **Cukorbetegség**, beleértve egy olyan súlyos, néha életveszélyes állapotot, amit a cukorbetegség (diabétesz) következtében termelődő sav vérben való megjelenése okoz (diabéteszes ketoacidózis). A tünetek közé tartozhat a szokásosnál nagyobb éhség- vagy szomjúságérzet, gyakoribb vizeletürítés, fogyás, fáradtságérzet vagy gondolkodási nehézség, édes vagy gyümölcsös szagú lehelet, édes vagy fém íz a szájban, illetve a vizelet vagy az izzadság eltérő szaga, hányinger vagy hányás, gyomorfájdalom, valamint mély vagy gyors légzés.
- **A bőr gyulladása**, ami súlyos (toxicus epidermális nekrolízis és Stevens-Johnson-szindróma néven ismert) bőrreakciókhoz vezethet. A súlyos bőrreakciókra utaló jelek és tünetek közé tartozhat a bőrkiválás, a viszketés és a bőrhámlás (amely akár halálos is lehet).
- **Az izmok gyulladása**, mint például szívizomgyulladás (miokarditisz), izomgyulladás (miozitisz) valamint az izmok és ízületek merevsége, izomgörcsök (rabdomiolízis). A jelek és tünetek közé tartozhat az izomfájdalom, izommerevség, izomgyengeség, mellkasi fájdalom vagy túlzott fáradtság.
- **Átültetett szerv kilökődése**.

- **Graft-versus-host betegség (ami akkor jelentkezhethet, ha az átültetett szervben lévő bizonyos, az immunreakciókért felelős sejtek a befogadó szervezet saját sejtjeit támadják meg).**
- **Hemofagocitás limfohisztiocitózis.** Ez egy ritka betegség, amelynél az immunrendszer túl sok, egyébként normális, a fertőzések ellen fellépő sejtet, úgynevezett hisztiocitát és limfocitát termel. A tünetek közé tartozik a megnagyobbodott máj és/vagy lép, a bőrkütiés, a nyirokcsomó-nagyobbodás, a légzési problémák, véraláfutások kialakulása iránti hajlam, továbbá veseelváltozások és szívproblémák.

Azonnal szóljon kezelőorvosának, ha ezek közül a jelek és tünetek közül bármelyik jelentkezik vagy azok súlyosbodnak. Ne próbálja meg a tüneteit saját maga más gyógyszerekkel kezelni.

Kezelőorvosa

- a szövődmények megelőzése és a tünetei enyhítése érdekében más gyógyszereket adhat,
- kihagyhatja az OPDIVO következő adagját,
- vagy végleg leállíthatja az Ön OPDIVO-kezelését.

Kérjük, vegye figyelembe, hogy ezek a jelek és tünetek **néha később jelentkeznek**, és lehet, hogy csak hetekkel vagy hónapokkal az utolsó adag beadása után alakulnak ki. A kezelés előtt kezelőorvosa ellenőrizni fogja az általános egészségi állapotát. A kezelése alatt **vérvizsgálatok** is történnek majd Önnél.

Egyeztessen kezelőorvosával vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel, mielőtt beadják Önnek az OPDIVO-t:

- ha egy **autoimmun betegsége** van (egy olyan betegség, amelyben a szervezet a saját sejtjeit támadja meg),
- ha **rosszindulatú daganat van a szemében,**
- ha Önnek korábban ipilimumabot, egy másik, a melanóma kezelésére szolgáló gyógyszert adtak, és a gyógyszertől **súlyos mellékhatásokat** észlelt,
- ha azt mondták Önnek, hogy **a rákos daganat áttért az agyára,**
- ha a kórelőzményében a **tüdő** bármilyen **gyulladás**a szerepel,
- ha olyan **gyógyszereket szedett, amelyek elnyomják az immunrendszere működését.**

Az OPDIVO az Ön immunrendszerére hat, és a szervezete egyes részein gyulladást okozhat. Amennyiben Önnek autoimmun betegsége van (olyan betegség, amelyben a szervezet a saját sejtjeit támadja meg), ezen mellékhatás kialakulásának a kockázata nagyobb lehet. Ön az autoimmun betegsége gyakori fellángolását is tapasztalhatja, ezek a fellángolások az esetek többségében enyhék.

Az OPDIVO-kezelést követő, nem saját (allogén) őssejtátültetés szövődményei. Ezek a szövődmények súlyosak lehetnek és halált okozhatnak. Amennyiben allogén őssejtátültetésen esik át, egészségügyi szolgáltatója ellenőrizni fogja Önnél a szövődményekre utaló jeleket.

Gyermekek és serdülők

Az OPDIVO nem alkalmazható 18 évesnél fiatalabb gyermekeknél és serdülőknél, kivéve a 12 éves és annál idősebb, melanómában szenvedő serdülőket.

Egyéb gyógyszerek és az OPDIVO

Mielőtt OPDIVO-t kap, mondja el kezelőorvosának, ha bármilyen olyan gyógyszert szed, amely elnyomja az immunrendszere működését, mint például a kortikoszteroidok, mivel ezek a gyógyszerek befolyásolhatják az OPDIVO hatását. Ugyanakkor, ha már kezelik az OPDIVO-val, lehet, hogy kezelőorvosa kortikoszteroidokat ad Önnek azoknak a lehetséges mellékhatásoknak a csökkentése érdekében, amelyek a kezelés alatt alakulhatnak ki Önnél, és ez nem fogja befolyásolni a gyógyszer hatását.

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát a jelenleg vagy nemrégiben szedett egyéb gyógyszereiről. **Ne szedjen semmilyen más gyógyszert** a kezelés alatt úgy, hogy nem beszélt előbb kezelőorvosával.

Terhesség és szoptatás

Mondja el kezelőorvosának, ha terhes, vagy ha úgy gondolja, hogy terhes lehet, ha terhességet tervez, vagy ha szoptat.

Ne alkalmazza az OPDIVO-t, ha terhes, csak akkor, ha kezelőorvosa kifejezetten azt mondja Önnek. Az OPDIVO terhes nőkre gyakorolt hatásai nem ismertek, de lehetséges, hogy a hatóanyag, a nivolumab károsíthatja a meg nem született gyermeket.

- Ha Ön fogamzóképes nő, akkor az OPDIVO-kezelés ideje alatt és az utolsó OPDIVO dózist követően legalább 5 hónapig **hatékony fogamzásgátlást** kell alkalmaznia.
- Amennyiben teherbe esik az OPDIVO alkalmazása alatt, **mondja el kezelőorvosának.**

Nem ismeretes, hogy az OPDIVO bejut-e az anyatejbe. Az anyatejjel táplált csecsemőre nézve a kockázatot nem lehet kizárni. **Kérdezze meg kezelőorvosát,** hogy szoptathat-e az OPDIVO-kezelés alatt vagy azt követően.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

Az OPDIVO vagy a ipilimumabbal kombinált OPDIVO kismértékben befolyásolhatja az Ön gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeit. Ugyanakkor ezen tevékenységek végzése közben mindaddig elővigyázatosság szükséges, amíg nem biztos abban, hogy az OPDIVO nem hat Önre hátrányosan.

Az OPDIVO nátriumot tartalmaz

Mondja el kezelőorvosának, ha alacsony nátriumtartalmú (kevés sót tartalmazó) étrendet tart, mielőtt OPDIVO-t kap. A gyógyszer koncentrátuma milliliterenként 2,5 mg nátriumot (a konyhasó fő alkotórésze) tartalmaz. Az OPDIVO 10 mg nátriumot tartalmaz 4 ml-ben, 25 mg nátriumot tartalmaz 10 ml-ben, 30 mg nátriumot tartalmaz 12 ml-ben, illetve 60 mg nátriumot tartalmaz 24 ml-ben injekciós üvegenként, amely sorrendben a felnőtteknek ajánlott, étkezéssel bevitt napi maximális nátrium mennyiség 0,5%-ának, 1,25%-ának, 1,5%-ának és 3%-ának felel meg.

A betegtájékoztató főüzeneteit megtalálja a Betegeknek szóló információs kártyán is, amit kezelőorvosa átad Önnek. Fontos, hogy a Betegeknek szóló információs kártyát mindig magánál tartsa és mutassa meg partnerének vagy gondozójának.

3. Hogyan kell az OPDIVO-t alkalmazni?

Mennyi OPDIVO-t adnak be?

Amikor az OPDIVO-t önmagában alkalmazzák, a javasolt adag az indikációtól függően vagy 240 mg minden 2. héten, vagy 480 mg minden 4. héten.

Amikor az OPDIVO-t önmagában alkalmazzák a bőrrák kezelésére 12 éves és annál idősebb, legalább 50 kg testtömegű serdülőknél, az ajánlott adag 240 mg minden 2. héten, vagy 480 mg minden 4. héten. 12 éves és annál idősebb, 50 kg-nál kisebb testtömegű serdülők esetében az ajánlott adag 3 mg nivolumab testtömeg-kilogrammonként minden 2. héten, vagy 6 mg nivolumab testtömeg-kilogrammonként minden 4. héten.

A bőrrák kezelésére ipilimumabbal kombinációban alkalmazva felnőtteknél, valamint 12 éves és annál idősebb serdülőknél az OPDIVO ajánlott adagja 1 mg nivolumab testtömeg-kilogrammonként az első 4 adag (kombinált fázis) alkalmával. A későbbiekben (egyhatóanyagos kezelési fázis) az OPDIVO ajánlott adagja 240 mg minden 2. héten, vagy 480 mg minden 4. héten, felnőtteknél, valamint 12 éves és annál idősebb, legalább 50 kg testtömegű serdülőknél, illetve 3 mg nivolumab testtömeg-kilogrammonként minden 2. héten, vagy 6 mg nivolumab testtömeg-kilogrammonként minden 4. héten, 12 éves és annál idősebb, 50 kg-nál kisebb testtömegű serdülőknél.

Az előrehaladott veserák kezelésére ipilimumabbal kombinációban alkalmazva az OPDIVO ajánlott adagja 3 mg nivolumab testtömeg-kilogrammonként az első 4 adag (kombinált fázis) alkalmával. A későbbiekben (egyhatóanyagos kezelési fázis) az OPDIVO ajánlott adagja 240 mg minden 2. héten, vagy 480 mg minden 4. héten.

Az előrehaladott vastagbél- vagy végbélrák kezelésére ipilimumabbal kombinációban alkalmazva az OPDIVO ajánlott adagja 3 mg nivolumab testtömeg–kilogrammonként vagy 240 mg az első 4 adag (kombinált fázis) alkalmával, a kezelésétől függően. A későbbiekben (egyhatóanyagos kezelési fázis) az OPDIVO ajánlott adagja 240 mg minden 2. héten vagy 480 mg minden 4. héten, a kezelésétől függően.

A rosszindulatú mellhártyadaganat kezelésére ipilimumabbal kombinációban alkalmazva az OPDIVO ajánlott adagja háromhetente 360 mg.

Amikor az OPDIVO-t ipilimumabbal kombinációban alkalmazzák az előrehaladott nyelőcsőrák kezelésére, az OPDIVO ajánlott adagja kéthetente testtömegkilogrammonként 3 mg nivolumab vagy háromhetente 360 mg.

A nem eltávolítható (nem reszekábilis) vagy az előrehaladott májrák kezelésére ipilimumabbal kombinációban alkalmazva az OPDIVO ajánlott adagja 1 mg nivolumab testtömeg–kilogrammonként legfeljebb 4 adag (kombinált fázis) alkalmával, a kezelésétől függően. A későbbiekben (egyhatóanyagos kezelési fázis) az OPDIVO ajánlott adagja 240 mg minden 2. héten vagy 480 mg minden 4. héten, a kezelésétől függően.

Amikor a kemoterápiával kombinált OPDIVO-t alkalmazzák a nem kissejtes tüdőrák neoadjuváns kezelésére, az OPDIVO ajánlott adagja 360 mg minden 3. héten.

Amikor az OPDIVO-t kemoterápiával kombinációban alkalmazzák a nem kissejtes tüdőrák neoadjuváns és adjuváns kezelésére, az OPDIVO ajánlott adagja 360 mg háromhetente a reszekció előtt, és 480 mg négyhetente a műtét után.

Amikor az OPDIVO-t kemoterápiával kombinációban alkalmazzák az előrehaladott nyelőcsőrák kezelésére, az OPDIVO ajánlott adagja kéthetente 240 mg vagy négyhetente 480 mg.

A gyomor, a gyomor–nyelőcső-összeköttetés vagy a nyelőcső előrehaladott adenokarcinómájának kezelésére kemoterápiával kombinációban alkalmazva az OPDIVO ajánlott adagja háromhetente 360 mg vagy kéthetente 240 mg.

Amikor az OPDIVO-t kemoterápiával kombinációban alkalmazzák urothelialis carcinoma kezelésére, az OPDIVO javasolt dózisa 360 mg nivolumab háromhetente legfeljebb 6 cikluson keresztül, majd ezt követően nivolumab monoterápia intravénásan beadva kéthetente 240 mg vagy négyhetente 480 mg dózisban.

Amikor az ipilimumabbal és kemoterápiával kombinált OPDIVO-t alkalmazzák az előrehaladott nem kissejtes tüdőrák kezelésére, az OPDIVO ajánlott adagja 360 mg minden 3. héten. 2 ciklus kemoterápiát követően az OPDIVO-t ipilimumabbal kombinációban adják, az ajánlott OPDIVO adag 360 mg minden 3. héten.

Amikor az OPDIVO-t kabozantinibbel kombinációban alkalmazzák az előrehaladott veserák kezelésére, az OPDIVO ajánlott adagja 240 mg minden 2. héten vagy 480 mg minden 4. héten.

Az Ön adagjától függően az alkalmazás előtt megfelelő mennyiségű OPDIVO-t hígítanak fel 9 mg/ml (0,9%-os) nátrium-klorid-oldatos injekcióval vagy 50 mg/ml (5%-os) glükózoldatos injekcióval. A kellő adag eléréséhez egynél több, OPDIVO-t tartalmazó injekciós üvegre is szükség lehet.

Hogyan adják be az OPDIVO-t?

Az OPDIVO-kezelést egy tapasztalt orvos felügyelete alatt kórházban vagy rendelőben fogja megkapni.

Az OPDIVO-t cseppinfúzió formájában egy gyűjtőerébe (intravénásan) fogják beadni attól függően, hogy melyik adagot kapja, minden 2. héten vagy 4. héten, 30 vagy 60 perc alatt. Kezelőorvosa addig

fogja folytatni az OPDIVO adását, amíg kedvező hatása van Önre, vagy amíg már nem tolerálja a kezelést.

Amikor az OPDIVO-t ipilimumabbal kombinációban alkalmazzák a bőr-, előrehaladott vese- vagy előrehaladott vastagbél- vagy végbélrák, illetve nem eltávolítható (nem reszekábilis) vagy előrehaladott májrák kezelésére, legfeljebb 4 adag (kombinált fázis) során háromhetente kap egy 30 perces infúziót, a kezelésétől függően. Ezt követően (egyhatóanyagos kezelési fázis) attól függően, hogy melyik adagot kapja, kéthetente vagy négyhetente, 30 vagy 60 perces infúzióban kapja a gyógyszert.

Amikor az OPDIVO-t ipilimumabbal kombinációban alkalmazzák a rosszindulatú mellhártyadaganat kezelésére, Ön 30 perc alatt kap egy infúziót minden 3. héten.

Amikor az OPDIVO-t ipilimumabbal kombinációban alkalmazzák az előrehaladott nyelőcsőrák kezelésére, akkor az Önnek adott adagtól függően kettő- vagy háromhetente 30 perces infúziót kap.

Amikor a kemoterápiával kombinált OPDIVO-t alkalmazzák a nem kissejtes tüdőrák neoadjuváns kezelésére, akkor Ön háromhetente 30 perces infúziót kap. Amikor az OPDIVO-t műtét után, nem kissejtes tüdőrák adjuváns kezelésére alkalmazzák, akkor Ön négyhetente 30 perces infúziót kap.

Amikor az OPDIVO-t kemoterápiával kombinációban alkalmazzák az előrehaladott nyelőcsőrák kezelésére, akkor az Önnek adott adagtól függően kettő- vagy négyhetente 30 perces infúziót kap.

Amikor az OPDIVO-t kemoterápiával kombinációban alkalmazzák a gyomor, a gyomor–nyelőcső-összeköttetés vagy a nyelőcső előrehaladott adenokarcinómájának kezelésére, akkor az Ön által kapott dózistól függően háromhetente vagy kéthetente kap egy 30 perces infúziót.

Amikor az OPDIVO-t kemoterápiával kombinációban alkalmazzák urothelialis carcinoma kezelésére, akkor az Önnek adott adagtól függően kettő-, három- vagy négyhetente 30 perces infúziót kap.

Amikor az ipilimumabbal és kemoterápiával kombinált OPDIVO-t alkalmazzák az előrehaladott nem kissejtes tüdőrák kezelésére, Ön 30 perc alatt kap egy infúziót minden 3. héten.

Amikor az OPDIVO-t kabozantinibbel kombinációban alkalmazzák, attól függően, hogy melyik adagot kapja, kettő- vagy négyhetente, 30 vagy 60 perces infúzióban kapja a gyógyszert.

Ha kimaradt egy adag OPDIVO

Nagyon fontos, hogy annak érdekében, hogy megkapja az OPDIVO-t, elmenjen a kezelésre minden megbeszélt időpontban. Ha kihagy egy tervezett időpontot, kérdezze meg kezelőorvosát, mikorra ütemezi a következő adagot.

Ha idő előtt abbahagyja az OPDIVO alkalmazását

Lehet, hogy a kezelés abbahagyása leállítja a gyógyszer hatását. Ne hagyja abba az OPDIVO-kezelést, csak akkor, ha ezt megbeszélte a kezelőorvosával.

Ha bármilyen további kérdése van a kezelésével vagy a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát.

Amikor az OPDIVO-t más rákellenes gyógyszerrel kombinációban alkalmazzák, először az OPDIVO-t, és utána a másik gyógyszert adják be Önnek.

Kérjük, olvassa el a többi alkalmazott gyógyszer betegtájékoztatóját is, hogy megértse ezeknek a gyógyszereknek az alkalmazását. Ha kérdése van ezekkel kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát.

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek. Kezelőorvosa meg fogja beszélni ezeket Önnel, és elmagyarázza a kezelése kockázatait és előnyeit.

Ismerje meg a gyulladás fontos tüneteit. Az OPDIVO az Ön immunrendszerére hat, és a szervezete egyes részein gyulladást okozhat. A gyulladás súlyosan károsíthatja a szervezetét, és néhány gyulladásos betegség életveszélyes lehet, és kezelést vagy az OPDIVO abbahagyását igényelheti.

Az alábbi mellékhatásokról számoltak be **az önmagában alkalmazott OPDIVO mellett:**

Nagyon gyakori (10 beteg közül több mint 1 beteget érinthet):

- felső légúti fertőzések;
- A vörösvértestek (amik az oxigént szállítják), a fehérvérsejtek (amik a fertőzések elleni küzdelemben játszanak fontos szerepet) vagy a vérlemezkék (a véralvadást segítő sejtek) számának csökkenése.
- csökkent étvágy, magas vércukorszint (hiperglikémia);
- fejfájás;
- légszomj (diszpnoé), köhögés;
- hasmenés (híg, laza vagy puha széklet), hányás, hányinger, hasi fájdalom, székrekedés;
- bőrkiütés, olykor hólyagokkal, bőrviszketés;
- izom- és csontfájdalom (csont- és izomrendszeri fájdalom) és ízületi fájdalom (artralgia);
- fáradtság vagy gyengeség, láz.

Gyakori (10 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet):

- a tüdő súlyos fertőzése (tüdőgyulladás), hörghurut;
- a gyógyszer infúziójával összefüggő reakciók, allergiás reakció (beleértve az életveszélyes allergiás reakciókat);
- alulműködő pajzsmirigy (ami fáradtságot és testtömeg-növekedést képes okozni), fokozottan működő pajzsmirigy (ami gyors szívverést, verejtékezést és fogyást képes okozni), pajzsmirigyduzzanat;
- kiszáradás, testtömegcsökkenés, alacsony vércukorszint (hipoglikémia);
- a karok és az alsó végtagok zsibbadását, gyengeségét, bizsergését vagy égő fájdalmát okozó ideggyulladás, szédülés;
- homályos látás, száraz szem;
- szapora pulzus, rendellenes szívritmus;
- magas vérnyomás (hipertónia);
- a tüdők gyulladása (pneumonitisz, amit köhögés és nehézlégzés jellemez), folyadék a tüdők körül;
- bélgyulladás (kolitisz), szájüregi fekélyek és szájnyálkahártya-gyulladás (sztomatitisz), szájszárazság;
- a bőr színének foltokban történő megváltozása (vitiligo), száraz bőr, a bőr vörössége, szokatlan hajhullás vagy a haj elvékonyodása;
- ízületi gyulladás (arthritisz);
- veseelégtelenség (a veseműködés hirtelen leállítását is beleértve);
- fájdalom, mellkasi fájdalom, ödéma (dagadás).

Nem gyakori (100 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet):

- bizonyos fehérvérsejtek számának növekedése;
- krónikus betegségek, amelyek gyulladásos sejtek különböző szervekben és szövetekben történő felhalmozódásával járnak, leggyakrabban a tüdőben (szarkoidózis);
- a mellékvesék által termelt hormonok csökkent elválasztása (ezek a mirigyek a vesék felett helyezkednek el), az agy alapján elhelyezkedő agyalapi mirigy alulműködése (hipopituitarizmus) vagy gyulladása (hipofizitisz), cukorbetegség;
- emelkedett savszint a vérben (metabolikus acidózis);

- az idegek zsibbadást és gyengeséget okozó károsodása (polineuropátia), ideggyulladás, amit az idéz elő, hogy a szervezet saját magát támadja meg, és ez zsibbadást, gyengeséget, bizsergést vagy égő fájdalmat okoz (autoimmun neuropátia);
- szemgyulladás (ami fájdalmat és vörösséget okoz);
- a szívizom gyulladása; a szívburok gyulladása és folyadék felhalmozódása a szív körül (perikardiumbetegségek); a szívritmusnak vagy a szívverés ütemének megváltozása
- folyadék a tüdőkből;
- hasnyálmirigy-gyulladás (pankreatitisz), a gyomornyálkahártya gyulladása (gasztritisz);
- májgyulladás (hepatitisz), az epeutak elzáródása (kolesztázis)
- megvastagodott vörös foltok megjelenésével járó bőrbetegség, gyakran ezüstös színű hámlással (pikkelysömör), az arc bőrbetegsége, ahol az orr és az orcák rendszerint vörösek (rozácea), a bőr súlyos betegsége, ami vörös, gyakran viszkető, a kanyaró bőrkiütéseivel hasonló foltokat okoz, ami a végtagokon kezdődik, és néha az arcon és a test többi részén folytatódik (eritéma multiforme), csalánkiütés (viszkető, dudoros bőrkiütés);
- izmok gyulladása, amely fájdalmat vagy merevséget okoz (reumás sokizom fájdalom, polymyalgia rheumatica).

Ritka (1000 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet):

- az agyat és a gerincvelőt körülvevő védőhártyák átmeneti és visszafordítható, nem fertőzőes eredetű gyulladása (aszéptikus meningitisz);
- nyirokcsomók gyulladását vagy megnagyobbodását okozó betegség (Kikuchi-féle limfadenitisz);
- cukorbetegség miatt termelődött sav a vérben (diabéteszes ketoacidózis), a mellékpajzsmirigy csökkent működése;
- az idegek átmeneti gyulladása, ami fájdalmat, izomgyengeséget és bénulást okoz a végtagokban (Guillain–Barré-szindróma), az idegrostokat védő ideghüvely mennyiségének csökkenése (demyelinizáció), egy olyan betegség, amelyben az izmok gyengévé válnak és könnyen elfáradnak (miaszténias szindróma), agyvelőgyulladás;
- a látóideg gyulladása, ami a látás részleges vagy teljes elvesztéséhez vezethet (optikai neuritisz);
- az erek gyulladással járó betegsége;
- vékonybélfekély;
- a bőr súlyos és esetenként halálos kimenetelű hámlása (toxikus epidermális nekrolízis vagy Stevens–Johnson-szindróma);
- olyan betegség, amelynek során az immunrendszer a szervezetben folyadékokat, például könnyet és nyálát előállító mirigyeket támadja meg (Sjögren-szindróma), izomfájdalom, nyomásérzékenység az izmokban vagy izomgyengeség, amit nem testmozgás idéz elő (miopátia), az izmok gyulladása (miozitisz), az izmok és az ízületek merevsége, izomgörcsök (rhabdomyolízis);
- vesegyulladás; húgyhólyaggyulladás, a jelek és tünetek közé tartozhat a gyakori és/vagy fájdalmas vizeletürítés, a sürgető vizeleti inger, a véres vizelet, valamint az alhasi fájdalom vagy nyomásérzés;
- a hasnyálmirigy által termelt emésztőenzimek hiánya vagy mennyiségének csökkenése (exokrin hasnyálmirigy-elégtelenség);
- cöliákia (amely a gluténtartalmú élelmiszerek fogyasztását követően kialakuló tünetekkel – például hasfájás, hasmenés és puffadás – jár).

Egyéb, nem ismert gyakorisággal jelentett mellékhatások (a gyakoriság nem határozható meg a rendelkezésre álló adatok alapján):

- egy olyan állapot, amikor az immunrendszer túl sok fertőzés elleni sejtet, úgynevezett hisztiocitát és limfocitát termel, ami különféle tüneteket okozhat (úgynevezett hemofagocitászindróma);
- beültetett, nem üreges szerv kilökődése;
- a daganatellenes kezelés után fellépő metabolikus szövődmények egy csoportja, amit a vér magas kálium- és foszfátszintje, valamint a vér alacsony kalciumszintje jellemez (tumorlízis-szindróma);
- gyulladással járó rendellenesség (nagy valószínűséggel autoimmun eredetű), ami a szemet, a bőrt a dobhártyát, az agyat és a gerincvelőt érinti (Vogt–Koyanagi–Harada-szindróma);

- fájdalom, zsibbadás, bizsergés vagy gyengeség a karban vagy lábban; hólyag- vagy bélproblémák, beleértve a gyakoribb vizelési ingert, vizeletinkontinenciát, vizelési nehézségeket és székrekedést (mielitisz/transzverzális mielitisz);
- bármely bőrterületen és/vagy a nemi szervek területén megfigyelhető elváltozás, amely kiszáradással, elvékonyodással, viszketéssel és fájdalommal jár együtt (lichen sclerosus vagy egyéb lichen-betegség).

A következő mellékhatásokat a **más daganatellenes gyógyszerekkel kombinált OPDIVO** alkalmazása során jelentették (a mellékhatások gyakorisága és súlyossága az alkalmazott rákellenes gyógyszerek kombinációjától függően változhat):

Nagyon gyakori (10 beteg közül több mint 1 beteget érinthet):

- felső légúti fertőzések;
- a vörösvértestek (amik az oxigént szállítják), a fehérvérsejtek (amik a fertőzések elleni küzdelemben játszanak fontos szerepet) vagy a vérlemezkék (a véralvadást segítő sejtek) számának csökkenése;
- alulműködő pajzsmirigy (ami fáradtságot és testtömeg növekedést okozhat), fokozottan működő pajzsmirigy (ami gyors szívverést, verejtékezést és fogyást okozhat);
- csökkent étvágy, testtömegcsökkenés, csökkent albumin vérszint, magas (hiperglikémia) vagy alacsony (hipoglikémia) vércukorszint;
- ideggyulladás (ami a karok és az alsó végtagok zsibbadását, gyengeségét, bizsergését vagy égő fájdalmát okozza), fejfájás, szédülés, megváltozott ízérzékelés;
- magas vérnyomás (hipertónia);
- légszomj (diszpnoé), köhögés, hangképzés zavara (diszfónia);
- hasmenés (híg, laza vagy puha széklet), székrekedés, hányás, hányinger, hasi fájdalom, szájszárazság és szájnyálkahártya gyulladás (sztomatitisz), emésztési zavar (diszpepszia);
- bőrkiütés, olykor hólyagokkal, viszketéssel, a kéz vagy a talp fájdalmával jár együtt: kiütés vagy a bőr kivörösödése, bizsergés és nyomásérzékenység, amely szimmetrikus bőrpírrá, duzzanattá és fájdalommal alakul, elsősorban a tenyéren és a talpon (palmaris-plantaris erythrodysaesthesia szindróma);
- ízületi fájdalom (artralgia), csont- és izomfájdalom (izom- csontrendszeri fájdalom), izomgörcs, túl sok fehérje a vizeletben;
- fáradtság vagy gyengeség, láz, vizenyő (duzzanat).

Gyakori (10 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet):

- súlyos tüdőfertőzés (tüdőgyulladás), hörghurut, szemgyulladás (kötőhártya gyulladás);
- bizonyos fehérvérsejtek számának emelkedése, neutrofil sejtek számának csökkenése láz kíséretében;
- allergiás reakció, a gyógyszer infúziójával összefüggő reakciók;
- a mellékvesék által termelt hormonok csökkent elválasztása (ezek a mirigyek a vesék felett helyezkednek el), az agy alapján elhelyezkedő agyalapi mirigy alulműködése (hipopituitarizmus) vagy gyulladása (hipofízitisz), a pajzsmirigy duzzanata, cukorbetegség;
- kiszáradás, a vér foszfátszintjének csökkenése;
- zsibbadáshoz és bizsergéshez hasonló érzések (parestézia);
- folyamatos, nem létező hang hallása (tinnitus);
- homályos látás, száraz szem;
- gyors szívverés, szívritmuszavar; az erek gyulladásos megbetegedése
- vérrög képződése az erekben (trombózis);
- a tüdő gyulladása (pneumonitisz, amit köhögés és nehézlégzés jellemez), folyadék a tüdők körül, vérrögök, orrvérzés;
- a belek gyulladása (kolitisz), a hasnyálmirigy gyulladása (pankreatitisz), szájszárazság, a gyomornyálkahártya gyulladása (gasztritisz) szájüregi fájdalom, aranyér;
- májgyulladás;
- a bőr színének foltokban történő megváltozása (így vitiligo), a bőr vörössége, szokatlan hajhullás vagy a haj elvékonyodása, a hajszín megváltozása, csalánkiütés (viszkető bőrkiütés), a bőr elszíneződése vagy kóros mértékű sötétedése (a bőr hiperpigmentációja), száraz bőr;
- ízületi gyulladás (arthritis), izomgyengeség, izomfájdalom;

- veseelégtelenség (a veseműködés hirtelen leállítását is beleértve);
- fájdalom, mellkasi fájdalom, hidegrázás;
- általános rossz közérzet (rosszullét).

Nem gyakori (100 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet):

- cukorbetegség miatt termelődött sav a vérben (diabéteszes ketoacidózis);
- emelkedett savszint a vérben;
- az idegek átmeneti gyulladása, ami fájdalmat, izomgyengeséget és bénulást okoz a végtagokban (Guillain–Barré-szindróma); az idegek zsibbadást és gyengeséget okozó károsodása (polineuropátia); a lábfej lógása (a peroneális ideg bénulása); ideggyulladás, amit az okoz, hogy a szervezet saját magát támadja meg, ami zsibbadást, gyengeséget, bizsergést vagy égő fájdalmat okoz (autoimmun neuropátia), izomgyengeség és izomfáradtság, izomsorvadás nélkül (miaszténia grávisz vagy szindróma);
- agyvelőgyulladás;
- szemgyulladás (ami fájdalmat és vörösséget okoz);
- a szívverés ritmusában vagy sebességében bekövetkező változás, lassú szívverés, a szívizom gyulladása;
- bélátfűródás, a patkóbél gyulladása, a nyelvben jelentkező égő érzés vagy fájdalom (glosszodinia);
- a bőr súlyos és esetleg halálos kimenetelű hámlása (Stevens-Johnson-szindróma), a bőr megvastagodott, vörös foltjaival járó bőrbetegség, gyakran ezüstös színű hámlással (pikkelysömör), a bőr súlyos betegsége, ami vörös, gyakran viszkető, a kanyaró bőrkiütéseihez hasonló foltokat okoz, ami a végtagokon kezdődik, és néha az arcon és a test többi részén folytatódik (eritéma multiforme); elváltozások bármely bőrterületen és/vagy a nemi szervek területén, amely kiszáradással, elvékonyodással, viszketéssel és fájdalommal jár együtt (egyéb lichen-betegség);
- nyomásérzékenység az izmokban vagy izomgyengeség, amit nem testmozgás idéz elő (miopátia), az izmok gyulladása (miozitisz), az izmok és az ízületek merevsége, izomfájdalmat vagy izommerevséget okozó izomgyulladás (polimialgia reumatika), az állkapocs csont károsodása, rendellenes nyílás két testrészt, például egy szerv vagy vérér és egy másik struktúra között (fisztula);
- vesegyulladás; húgyhólyaggyulladás. A jelek és tünetek közé tartozhat a gyakori és/vagy fájdalmas vizeletürítés, a sürgető vizeletürítési inger, a véres vizelet, valamint az alhasi fájdalom vagy nyomásérzés.

Ritka (1000 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet):

- az agyat és a gerincvelőt körülvevő és védő hárttyák átmeneti és visszafordítható, nem fertőzőes eredetű gyulladása (aszéptikus meningitisz);
- krónikus betegségek, amelyek gyulladással járó sejtek különböző szervekben és szövetekben történő felhalmozódásával járnak, leggyakrabban a tüdőben (szarkoidózis);
- a mellékpajzsmirigy csökkent működése;
- a daganattal ellentétben a kezelés után fellépő, az anyagcserét érintő szövődmények egy csoportja, amit a vér magas kálium és foszfátszintje, valamint a vér alacsony kalciumszintje jellemez (tumorlízis-szindróma);
- a szemet, a bőrt, a dobhártyát, az agyat és a gerincvelőt érintő gyulladással járó betegség (nagy valószínűséggel autoimmun eredetű) (Vogt–Koyanagi–Harada-szindróma);
- a látóideg gyulladása, ami a látás részleges vagy teljes elvesztéséhez vezethet (optikai neuritisz);
- ideggyulladás;
- fájdalom, zsibbadás, bizsergés vagy gyengeség a karban vagy lábban; hólyag- vagy bélproblémák, beleértve a gyakoribb vizeletürítési ingert, vizeletinkontinenciát, vizeletürítési nehézségeket és székrekedést (mielitisz/transzverzális mielitisz);
- a bőr súlyos és esetleg halálos kimenetelű hámlása (toxikus epidermális nekrolízis), elváltozások bármely bőrterületen és/vagy a nemi szervek területén, amely kiszáradással, elvékonyodással, viszketéssel és fájdalommal jár együtt (lichen sclerosus);
- krónikus ízületi betegség (spondiloartropátia), amelyben az immunrendszer megtámadja a mirigyeket, amelyek nedvességet, pl. könnyeket és nyálakat termelnek a szervezet számára (Sjögren-szindróma), izomgörcs (rabdomiolízis);

- a hasnyálmirigy által termelt emésztőenzimek hiánya vagy mennyiségének csökkenése (exokrin hasnyálmirigy-elégtelenség);
- cöliákia (amely a gluténtartalmú élelmiszerek fogyasztását követően kialakuló tünetekkel – például hasfájás, hasmenés és puffadás – jár).

Egyéb, nem ismert gyakorisággal jelentett mellékhatások (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg):

- egy olyan állapot, amikor az immunrendszer túl sok fertőzés elleni sejtet, úgynevezett hisztiocitát és limfocitát termel, ami különféle tüneteket okozhat (úgynevezett hemofagocitózis limfocitózis);
- transzplantált szerv kilökődése;
- a szívburkok gyulladása és folyadék felhalmozódása a szív körül (perikardiumbetegségek).

Azonnal szójon kezelőorvosának, ha a fenti mellékhatások bármelyike kialakul Önnél. Ne próbálja meg a tüneteit saját maga, más gyógyszerekkel kezelni.

A vizsgálati eredmények megváltozása

Az OPDIVO önmagában vagy kombinációban alkalmazva megváltoztathatja a kezelőorvosa által végzett vizsgálatok eredményeit. Ezek közé tartoznak:

- kóros májfunkciós vizsgálati eredmények (a glutamát-oxálacetát-transzamináz, a glutamát-piruvát-transzamináz, a gamma-glutamil-transzferáz vagy az alkalikus foszfatáz nevű májenzimek emelkedett mennyisége a vérben, az anyagcseretermék bilirubin magasabb vérszintje),
- kóros vesefunkciós vizsgálati eredmények (a kreatinin emelkedett mennyisége a vérében),
- a zsírokat lebontó enzimek és a keményítőt lebontó enzimek emelkedett szintje,
- emelkedett vagy csökkent kalcium- vagy káliumszint,
- a magnézium vagy a nátrium emelkedett vagy csökkent szintje a vérben,
- a pajzsmirigy-stimuláló hormon emelkedett mennyisége,
- a trigliceridszint emelkedése a vérben,
- a koleszterinszint emelkedése a vérben.

Mellékhatások bejelentése

Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, **tájékoztassa kezelőorvosát**. Ez a beteg tájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben](#) található elérhetőségeken keresztül. A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell az OPDIVO-t tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A dobozon és az injekciós üveg címkéjén feltüntetett lejárati idő (EXP) után ne alkalmazza a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

Hűtőszekrényben (2 °C–8 °C) tárolandó.

Nem fagyasztható!

A fénytől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

A bontatlan injekciós üveg ellenőrzött, legfeljebb 25 °C-os szobahőmérsékleten, szobai megvilágítás mellett legfeljebb 48 órán át tárolható.

Az infúziós oldat fel nem használt része ismételt felhasználás céljára nem tárolható. Bármilyen fel nem használt készítmény, illetve hulladékanyag megsemmisítését a helyi előírások szerint kell végrehajtani.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz az OPDIVO?

- A készítmény hatóanyaga a nivolumab.
A koncentrátum oldatos infúzióhoz 10 mg nivolumabot tartalmaz milliliterenként.
40 mg (4 ml-ben), 100 mg (10 ml-ben), 120 mg (12 ml-ben) vagy 240 mg (24 ml-ben) nivolumab injekciós üvegenként.
- Egyéb összetevők a nátrium-citrát-dihidrát, nátrium-klorid (lásd 2. pont, „Az OPDIVO nátriumot tartalmaz”), mannit (E421), pentetasav, poliszorbát 80 (E433), nátrium-hidroxid, sósav és injekcióhoz való víz.

Milyen az OPDIVO külleme, és mit tartalmaz a csomagolás?

Az OPDIVO-koncentrátum oldatos infúzióhoz (steril koncentrátum) egy tiszta vagy opaleszkáló, színtelen vagy halványsárga színű folyadék, amely kevés világos szemcsét tartalmazhat.

1 db 4 ml, 1 db 10 ml, 1 db 12 ml vagy 1 db 24 ml steril koncentrátumot tartalmazó injekciós üveges kiszerelésben kapható.

Nem feltétlenül kerül mindegyik kiszerelés kereskedelmi forgalomba.

A forgalombahozatali engedély jogosultja

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG
Plaza 254
Blanchardstown Corporate Park 2
Dublin 15, D15 T867
Írország

Gyártó

Swords Laboratories Unlimited Company t/a Bristol-Myers Squibb Cruiserath Biologics
Cruiserath Road, Mulhuddart
Dublin 15, D15 H6EF
Írország

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma:

A gyógyszerrel részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<https://www.ema.europa.eu>) található.

Az alábbi információk kizárólag egészségügyi szakembereknek szólnak:

Az OPDIVO elkészítése és alkalmazása

Az elkészítést képzett személyzetnek kell végeznie, a helyes gyakorlat, különösképpen az aszepszis szabályainak betartásával.

A dózis kiszámítása:

Lehet, hogy a beteg számára szükséges teljes dózishoz egyenél több injekciós üveg OPDIVO-koncentrátum kell.

Nivolumab-monoterápia

A javallattól függően a felnőttek számára rendelt dózis 240 mg vagy 480 mg, függetlenül a testtömegtől.

Melanoma (előrehaladott vagy adjuváns kezelés) serdülőknél. A 12 éves vagy annál idősebb, legalább 50 kg testtömegű serdülők számára előírt adag 240 mg vagy 480 mg. A 12 éves és annál idősebb, 50 kg-nál kisebb testtömegű serdülők esetében az előírt dózist mg/ttkg-ban adják meg. Ezen előírt dózis alapján a teljes beadandó dózist ki kell számítani.

- A **teljes nivolumab-dózis** mg-ban = a beteg kg-ban mért testtömege × a rendelt dózis mg/ttkg-ban.
- Az adag elkészítéséhez szükséges **OPDIVO-koncentrátum térfogata** (ml) = a mg-ban mért teljes dózis, osztva 10-zel (az OPDIVO koncentrátum hatáserőssége 10 mg/ml).

Ipilimumabbal kombinált nivolumab

A beteg számára **rendelt dózis** mg/ttkg-ban van megadva. Ezenelőírt dózis alapján a teljes beadandó dózist ki kell számítani (lásd fent).

Ipilimumabbal kombinált nivolumab malignus pleuralis mesotheliomában

A beteg számára előírt dózis 360 mg, függetlenül a testtömegtől.

Ipilimumabbal kombinált nivolumab előrehaladott vastagbélrák esetén

A beteg számára előírt dózis adható a testtömeg alapján (3 mg/ttkg), de a testtömegtől függetlenül is, ami 240 mg.

Ipilimumabbal kombinált nivolumab előrehaladott nyelőcsőrák esetén

A beteg számára előírt dózis adható a testtömeg alapján (3 mg/ttkg), de a testtömegtől függetlenül is, ami 360 mg.

Ipilimumabbal kombinált nivolumab nem reszekábilis vagy előrehaladott májrák esetén

A beteg számára rendelt dózis a testtömeg alapján (1 mg/ttkg) van megadva.

Kemoterápiával kombinált nivolumab reszekálható, nem kissejtes tüdőrákban

A beteg számára előírt dózis 360 mg, testtömegtől függetlenül.

Kemoterápiával kombinációban adott nivolumab előrehaladott nyelőcsőrák esetén

A beteg számára előírt dózis 240 mg vagy 480 mg, függetlenül a testtömegtől.

Kemoterápiával kombinált nivolumab a gyomor, a GEJ vagy a nyelőcső adenocarcinomája esetén

A beteg számára előírt dózis 360 mg vagy 240 mg, függetlenül a testtömegtől.

Ipilimumabbal és kemoterápiával kombinált nivolumab

A beteg számára előírt dózis 360 mg, függetlenül a testtömegtől.

Kabozantinibbel kombinált nivolumab

A beteg számára előírt dózis 240 mg vagy 480 mg nivolumab, függetlenül a testtömegtől.

Az infúzió elkészítése:

Az infúzió elkészítésekor **gondoskodjon a készítmény aszeptikus kezeléséről.**

Az OPDIVO-t intravénásan lehet alkalmazni, vagy

- **hígítás nélkül**, a megfelelő steril fecskendővel egy infúziós tartályba történt áttöltést követően, vagy
- **hígítás után** az alábbi utasításoknak megfelelően:
 - az infúzió végső koncentrációjának 1 mg/ml és 10 mg/ml közé kell esnie;
 - az infúzió teljes térfogata nem haladhatja meg a 160 ml-t. A 40 ttkg-nál kisebb testtömegű betegek esetén az infúzió teljes térfogata nem haladhatja meg a 4 ml-t testtömeg-kilogrammonként.
- Az OPDIVO-koncentrátum a következőkkel hígítható:
 - 9 mg/ml-es (0,9%-os) nátrium-klorid injekciós oldat vagy
 - 50 mg/ml-es (5%-os) glükóz injekciós oldat.

1. LÉPÉS

- Nézze meg az OPDIVO-koncentrátumot, hogy nem tartalmaz-e szemcsés anyagot, vagy nem színeződött-e el. Ne rázza az injekciós üveget! Az OPDIVO-koncentrátum egy tiszta vagy opálos, színtelen vagy halványsárga színű folyadék. Dobja el az injekciós üveget, ha az oldat zavaros, elszíneződött vagy néhány áttetsző-fehér részecskén kívül egyéb részecskéket tartalmaz.
- Egy arra alkalmas steril fecskendővel szívja ki a szükséges térfogatnyi OPDIVO-koncentrátumot.

2. LÉPÉS

- Juttassa a koncentrátumot egy steril, kiürített üvegpalackba vagy intravénás tartályba (PVC vagy poliolefin).
- Adott esetben hígítsa fel a szükséges térfogatú 9 mg/ml-es (0,9%-os) nátrium-klorid injekciós oldattal vagy 50 mg/ml-es (5%-os) glükóz injekciós oldattal. Az elkészítés megkönnyítése érdekében a koncentrátum a megfelelő térfogatú, 9 mg/ml-es (0,9%-os) nátrium-klorid injekciós oldatot vagy 50 mg/ml-es (5%-os) glükóz injekciós oldatot tartalmazó, előretöltött infúziós zsákba közvetlenül is áttölthető.
- A kezében forgatva óvatosan keverje össze az infúziót. Ne rázza!

Alkalmazás:

Az OPDIVO infúziót tilos intravénás lökés- vagy bolus injekció formájában beadni!

Az OPDIVO infúziót **intravénásan, 30 vagy 60 perc alatt adja be a dózistól és a javallattól függően.**

Az OPDIVO infúziót nem szabad egyidőben ugyanazon az infúziós szereléken keresztül más szerekkel együtt infundálni. Az infúzió beadásához különálló infúziós szerelést használjon.

Alkalmazzon infúziós szerelést és egy beépített steril, pirogén-mentes, alacsony proteinkötő infúziós filtert (pórusméret: 0,2–1,2 µm).

Az OPDIVO infúzió kompatibilis:

- PVC-tartályokkal,
- poliolefin-tartályokkal,
- üvegpalackokkal,
- PVC infúziós szerelésekkel,
- 0,2–1,2 µm-es pórusméretű, poliéterszulfon-membránokat tartalmazó, beépített szűrőkkel.

A nivolumab-dózis beadása után mossa át az infúziós szerelést 9 mg/ml (0,9%-os) nátrium-klorid injekciós oldattal vagy 50 mg/ml (5%-os) glükóz injekciós oldattal.

Tárolási előírások és felhasználhatósági időtartam

Bontatlan injekciós üveg

Az OPDIVO-t **hűtőszekrényben** (2 °C–8 °C) **kell tárolni**. A fénytől való védelem érdekében az injekciós üveget az eredeti csomagolásban kell tárolni. Az OPDIVO nem fagyasztható!

A bontatlan injekciós üveg ellenőrzött, legfeljebb 25 °C-os szobahőmérsékleten, szobai megvilágítás mellett legfeljebb 48 órán át tárolható.

A dobozon és az injekciós üveg címkéjén feltüntetett lejárati idő (Felhasználható és EXP) után ne alkalmazza az OPDIVO-t. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

OPDIVO infúzió

A kémiai és fizikai stabilitást a következőképpen állapították meg az elkészítés idejétől számítva (az időtartamok magukban foglalják a készítmény beadásának idejét is):

Infúzió készítése	Kémiai és fizikai stabilitás felhasználásra kész állapotban	
	2–8 °C-on, fénytől védve tárolva	Szobahőmérsékleten (≤ 25 °C), szobai megvilágítás mellett tárolva
Hígítatlan vagy 9 mg/ml-es (0,9%-os) nátrium-klorid-oldatos injekcióval hígítva	30 nap	24 óra (az összesen 30 napos tárolásból)
50 mg/ml-es (5%-os) glükózoldatos injekcióval hígítva	7 nap	8 óra (az összesen 7 nap tárolásból)

Mikrobiológiai szempontból az elkészített infúziós oldatot azonnal fel kell használni az alkalmazott oldószertől függetlenül. Ha nem kerül azonnal felhasználásra, felhasználásra kész állapotban a felhasználás előtti tárolás idejéért és annak körülményeiért a felhasználó a felelős, ami normál esetben nem lehet hosszabb mint 7 nap 2–8 °C-on tárolva vagy 8 óra (az összesen 7 napos tárolásból) szobahőmérsékleten (≤ 25 °C) tárolva. Az infúzió elkészítése során gondoskodni kell az aseptikus körülmények betartásáról.

Megsemmisítés:

Az infúziós oldat fel nem használt része ismételt felhasználás céljára nem tárolható. Bármilyen fel nem használt készítmény, illetve hulladékanyag megsemmisítését a helyi előírások szerint kell végrehajtani.

Betegájékoztató: Információk a felhasználó számára

OPDIVO 600 mg oldatos injekció nivolumab

Mielőtt elkezdi alkalmazni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.

- Tartsa meg a betegájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- Fontos, hogy a betegeknek szóló információs kártyát a kezelés alatt mindig magánál tartsa.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához.
- Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát. Ez a betegájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

A betegájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer az OPDIVO, és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók az OPDIVO alkalmazása előtt
3. Hogyan kell az OPDIVO-t alkalmazni?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell az OPDIVO-t tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

1. Milyen típusú gyógyszer az OPDIVO, és milyen betegségek esetén alkalmazható?

Az OPDIVO egy olyan gyógyszer, amelyet

- előrehaladott melanóma (a bőrrák egyik fajtája) kezelésére alkalmaznak felnőtteknél,
- melanoma teljes reszekció után alkalmaznak felnőtteknél (a műtét utáni kezelést adjuváns terápiának nevezik),
- előrehaladott nem kisesejtes tüdőrák (a tüdőrák egyik fajtája) kezelésére alkalmaznak felnőtteknél,
- előrehaladott vesesejtes karcinóma (előrehaladott veserák) kezelésére alkalmaznak felnőtteknél,
- a fej és a nyak előrehaladott rákos daganatainak kezelésére alkalmaznak felnőtteknél,
- előrehaladott uroteliális karcinóma (a húgyhólyag és a húgyutak rákos daganata) kezelésére alkalmaznak felnőtteknél,
- uroteliális karcinóma kezelésére alkalmaznak felnőtteknél, a daganat teljes eltávolítása után,
- előrehaladott kolorektális rák (vastagbélrák, végbélrák) kezelésére alkalmaznak felnőtteknél,
- előrehaladott nyelőcsőrák kezelésére alkalmaznak felnőtteknél,
- a nyelőcső- vagy a gyomor–nyelőcső-összeköttetés-daganat patológiai maradványbetegségének kezelésére alkalmaznak a kemoradiológias kezelést követő műtét után felnőtteknél,
- a gyomor, a gyomor–nyelőcső-összeköttetés vagy a nyelőcső előrehaladott adenokarcinómája (gyomor- vagy nyelőcsőrák) felnőtteknél.

A benne lévő hatóanyag a nivolumab, amely egy monoklonális ellenanyag, egy olyan fehérje típus, amelynek feladata, hogy felismerje és kapcsolódjon egy, a szervezetben lévő specifikus vegyülethez, mint célpontoz.

A nivolumab kötődik a programozott sejthalál-1-receptor (PD-1) elnevezésű célpont fehérjéhez, ami le tudja állítani a T-sejtek működését (ez a fehérvérsejteknek egy olyan típusa, amely az immunrendszernek, a szervezet természetes védekezőmechanizmusának a részét képezi). A PD-1-hez történő kötődésével a nivolumab blokkolja annak működését, és megakadályozza, hogy az leállítsa az Ön T-sejtjeit. Ez segít fokozni a melanómasejtek, a tüdőráksejtek, a veseráksejtek, a fej és a nyak rákos sejtjei, a húgyhólyag, a vastagbél, a végbél, a gyomor, a nyelőcső vagy a gyomor–nyelőcső-összeköttetés rákos sejtjei elleni aktivitásukat.

Az OPDIVO más rákellenes gyógyszerekkel kombinációban is alkalmazható. Fontos, hogy ezen gyógyszerek betegtájékoztatóját is olvassa el. Ha bármilyen kérdése van ezekkel a gyógyszerekkel kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát.

2. Tudnivalók az OPDIVO alkalmazása előtt

Nem kaphat OPDIVO-t

- ha **allergiás** a nivolumabra vagy a gyógyszer 6. pontban, az „A csomagolás tartalma és egyéb információk” alatt felsorolt egyéb összetevőjére. **Beszéljen kezelőorvosával**, ha nem biztos ebben.

Figyelmeztetések és óvintézkedések

Az OPDIVO alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával, mivel az az alábbiakat okozhatja:

- **Szívproblémák**, például a szívverés ritmusában vagy sebességében bekövetkező változás, szívritmuszavar.
- **Tüdőbetegségek**, mint például légzési nehézség vagy köhögés. Ezek a tüdő gyulladásának tünetei lehetnek (pneumonitisz vagy intersticiális tüdőbetegség).
- **Hasmenés** (vizes, laza vagy puha széklet) vagy a **beleik gyulladásának** (kolitisz) bármilyen tünete, mint például a hasi fájdalom és a nyákos vagy véres széklet.
- **Májgyulladás (hepatitisz)**. A májgyulladás okozta jelek és tünetek közé tartozhatnak a kóros májfunkciós vizsgálati eredmények, a szem vagy a bőr sárgás elszíneződése (sárgaság), a jobb oldalon jelentkező hasi fájdalom vagy a fáradtság.
- **A vesék gyulladása vagy betegségei**. A jelek és tünetek közé tartozhatnak a kóros vesefunkciós vizsgálati eredmények vagy a csökkent vizeletmennyiség.
- **A hormontermelő mirigyek betegségei** (beleértve az agyalapi mirigyet, a pajzsmirigyet, a mellékpajzsmirigyet és a mellékveséket), amelyek befolyásolhatják ezen mirigyek működését. Ezeknek a mirigyeknek a nem megfelelő működéséből eredő jelek és tünetek közé tartozhat a kimerültség (túlzott fáradtság), testtömegváltozás vagy fejfájás, a vér kalciumszintjének csökkenése és látászavarok.
- **Cukorbetegség**, beleértve egy olyan súlyos, néha életveszélyes állapotot, amit a cukorbetegség (diabétesz) következtében termelődő sav vérben való megjelenése okoz (diabéteszes ketoacidózis). A tünetek közé tartozhat a szokásosnál nagyobb éhség- vagy szomjúságérzet, gyakoribb vizeletürítés, fogyás, fáradtságérzet vagy gondolkodási nehézség, édes vagy gyümölcsös szagú lehelet, édes vagy fém íz a szájban, illetve a vizelet vagy az izzadság eltérő szaga, hányinger vagy hányás, gyomorfájdalom, valamint mély vagy gyors légzés.
- **A bőr gyulladása**, ami súlyos (toxicus epidermális nekrolízis és Stevens-Johnson-szindróma néven ismert) bőrreakciókhoz vezethet. A súlyos bőrreakciókra utaló jelek és tünetek közé tartozhat a bőrkütés, a viszketés és a bőrhámlás (amely akár halálos is lehet).
- **Az izmok gyulladása**, mint például szívizomgyulladás (miokarditisz), izomgyulladás (miozitisz) valamint az izmok és ízületek merevsége, izomgörcsök (rabdomiolízis). A jelek és tünetek közé tartozhat az izomfájdalom, izommerevség, izomgyengeség, mellkasi fájdalom vagy túlzott fáradtság.
- **Átültetett szerv kilökődése.**
- **Graft-versus-host betegség** (ami akkor jelentkezhet, ha az átültetett szervben lévő bizonyos, az immunreakciókért felelős sejtek a befogadó szervezet saját sejtjeit támadják meg).
- **Hemofagocitózis limfocitózis**. Ez egy ritka betegség, amelynél az immunrendszer túl sok, egyébként normális, a fertőzések ellen fellépő sejtet, úgynevezett hisztiocitát és limfocitát termel. A tünetek közé tartozik a megnagyobbodott máj és/vagy lép, a bőrkütés, a nyirokcsomó-nagyobbodás, a légzési problémák, véraláfutások kialakulása iránti hajlam, továbbá veseelváltozások és szívproblémák.

Azonnal szöljön kezelőorvosának, ha ezek közül a jelek és tünetek közül bármelyik jelentkezik vagy azok súlyosbodnak. **Ne próbálja meg a tüneteit saját maga más gyógyszerekkel kezelni.**

Kezelőorvosa

- a szövődmények megelőzése és a tünetei enyhítése érdekében más gyógyszereket adhat,
- kihagyhatja az OPDIVO következő adagját,
- vagy végleg leállíthatja az Ön OPDIVO-kezelését.

Kérjük, vegye figyelembe, hogy ezek a jelek és tünetek **néha később** jelentkeznek, és lehet, hogy csak hetekkel vagy hónapokkal az utolsó adag beadása után alakulnak ki. A kezelés előtt kezelőorvosa ellenőrizni fogja az általános egészségi állapotát. A kezelése alatt **vérvizsgálatok** is történnek majd Önnél.

Egyeztessen kezelőorvosával vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel, mielőtt beadják Önnél az OPDIVO-t:

- ha egy **autoimmun betegsége** van (egy olyan betegség, amelyben a szervezet a saját sejtjeit támadja meg),
- ha **rosszindulatú daganat van a szemében**,
- ha Önnek korábban ipilimumabot, egy másik, a melanóma kezelésére szolgáló gyógyszert adtak, és a gyógyszertől **súlyos mellékhatásokat** észlelt,
- ha azt mondták Önnek, hogy **a rákos daganat áttért az agyára**,
- ha a kórelőzményében a **tüdő bármilyen gyulladása** szerepel,
- ha olyan **gyógyszereket szedett, amelyek elnyomják az immunrendszere működését**.

Az OPDIVO az Ön immunrendszerére hat, és a szervezete egyes részein gyulladást okozhat. Amennyiben Önnek autoimmun betegsége van (olyan betegség, amelyben a szervezet a saját sejtjeit támadja meg), ezen mellékhatás kialakulásának a kockázata nagyobb lehet. Ön az autoimmun betegsége gyakori fellángolását is tapasztalhatja, ezek a fellángolások az esetek többségében enyhék.

Az OPDIVO-kezelést követő, nem saját (allogén) őssejtátültetés szövődményei. Ezek a szövődmények súlyosak lehetnek és halált okozhatnak. Amennyiben allogén őssejtátültetésen esik át, egészségügyi szolgáltatója ellenőrizni fogja Önnél a szövődményekre utaló jeleket.

Gyermekek és serdülők

Az OPDIVO oldatos injekció nem alkalmazható 18 évesnél fiatalabb gyermekeknél és serdülőknél.

Egyéb gyógyszerek és az OPDIVO

Mielőtt OPDIVO-t kap, mondja el kezelőorvosának, ha bármilyen olyan gyógyszert szed, amely elnyomja az immunrendszere működését, mint például a kortikoszteroidok, mivel ezek a gyógyszerek befolyásolhatják az OPDIVO hatását. Ugyanakkor, ha már kezelik az OPDIVO-val, lehet, hogy kezelőorvosa kortikoszteroidokat ad Önnek azoknak a lehetséges mellékhatásoknak a csökkentése érdekében, amelyek a kezelés alatt alakulhatnak ki Önnél, és ez nem fogja befolyásolni a gyógyszer hatását.

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát a jelenleg vagy nemrégiben szedett egyéb gyógyszereiről. **Ne szedjen semmilyen más gyógyszert** a kezelés alatt úgy, hogy nem beszélt előbb kezelőorvosával.

Terhesség és szoptatás

Mondja el kezelőorvosának, ha terhes, vagy ha úgy gondolja, hogy terhes lehet, ha terhességet tervez, vagy ha szoptat.

Ne alkalmazza az OPDIVO-t, ha terhes, csak akkor, ha kezelőorvosa kifejezetten azt mondja Önnek. Az OPDIVO terhes nőkre gyakorolt hatásai nem ismertek, de lehetséges, hogy a hatóanyag, a nivolumab károsíthatja a meg nem született gyermeket.

- Ha Ön fogamzóképes nő, akkor az OPDIVO-kezelés ideje alatt és az utolsó OPDIVO dózist követően legalább 5 hónapig **hatékony fogamzásgátlást** kell alkalmaznia.
- Amennyiben teherbe esik az OPDIVO alkalmazása alatt, **mondja el kezelőorvosának**.

Nem ismeretes, hogy az OPDIVO bejut-e az anyatejbe. Az anyatejjel táplált csecsemőre nézve a kockázatot nem lehet kizárni. **Kérdezze meg kezelőorvosát**, hogy szoptathat-e az OPDIVO-kezelés alatt vagy azt követően.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

Az OPDIVO vagy a ipilimumabbal kombinált OPDIVO kismértékben befolyásolhatja az Ön gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeit. Ugyanakkor ezen tevékenységek végzése közben mindaddig elővigyázatosság szükséges, amíg nem biztos abban, hogy az OPDIVO nem hat Önre hátrányosan.

Az OPDIVO poliszorbát 80-at (E433) tartalmaz

Ez a gyógyszer 5 ml-es injekciós üvegenként 2,5 mg poliszorbát 80-at tartalmaz, ami megfelel 5 mg/10 ml-nek. A poliszorbátok allergiás reakciókat okozhatnak. Amennyiben Önnek bármilyen ismert allergiás megbetegedése van, tájékoztassa erről kezelőorvosát.

A beteg tájékoztató füüzeteit megtalálja a Betegeknek szóló információs kártyán is, amit kezelőorvosa átad Önnek. Fontos, hogy a Betegeknek szóló információs kártyát mindig magánál tartsa és mutassa meg partnerének vagy gondozójának.

3. Hogyan kell az OPDIVO-t alkalmazni?

Mennyi OPDIVO-t adnak be?

Amikor az OPDIVO-t önmagában alkalmazzák a bőr alá beadva (szubkután injekcióban), az ajánlott adag 600 mg minden 2. héten, vagy 1200 mg minden 4. héten.

A bőrrák kezelésére ipilimumabbal kombinációban alkalmazva a vénába adott OPDIVO infúzió ajánlott adagja 1 mg nivolumab testtömeg-kilogrammonként az első 4 adag (kombinált fázis) alkalmával. A későbbiekben (egy hatóanyagos kezelési fázis) a bőr alá adott OPDIVO injekció ajánlott adagja 600 mg minden 2. héten, vagy 1200 mg minden 4. héten.

Az előrehaladott veserák kezelésére ipilimumabbal kombinációban alkalmazva a vénába adott OPDIVO infúzió ajánlott adagja 3 mg nivolumab testtömeg-kilogrammonként az első 4 adag (kombinált fázis) alkalmával. A későbbiekben (egy hatóanyagos kezelési fázis) a bőr alá adott OPDIVO injekció ajánlott adagja 600 mg minden 2. héten, vagy 1200 mg minden 4. héten.

Az előrehaladott vastagbél- vagy végbélrák kezelésére ipilimumabbal kombinációban alkalmazva a vénába adott OPDIVO infúzió ajánlott adagja 3 mg nivolumab testtömeg-kilogrammonként vagy 240 mg az első 4 adag (kombinált fázis) alkalmával, a kezeléstől függően. A későbbiekben (egy hatóanyagos kezelési fázis) a bőr alá adott OPDIVO injekció ajánlott adagja 600 mg minden 2. héten, vagy 1200 mg minden 4. héten, a kezeléstől függően.

Amikor az OPDIVO-t kemoterápiával kombinációban alkalmazzák az előrehaladott nyelőcsőrák kezelésére, a bőr alá adott OPDIVO injekció ajánlott adagja 600 mg minden 2. héten vagy 1200 mg minden 4. héten.

A gyomor, a gyomor-nyelőcső-összeköttetés vagy a nyelőcső előrehaladott adenokarcinómájának kezelésére kemoterápiával kombinációban alkalmazva a bőr alá adott OPDIVO injekció ajánlott adagja 600 mg minden 2. héten.

Amikor az OPDIVO-t kemoterápiával kombinációban alkalmazzák az urothelialis carcinoma kezelésére, a vénába adott OPDIVO infúzió ajánlott adagja háromhetente 360 mg nivolumab legfeljebb 6 ciklusban (kombinált fázis). A későbbiekben (egy hatóanyagos kezelési fázis) a bőr alá adott OPDIVO injekció ajánlott adagja 600 mg minden 2. héten **vagy** 1200 mg minden 4. héten.

Amikor az OPDIVO-t kabozantinibbel kombinációban alkalmazzák az előrehaladott veserák kezelésére, a bőr alá adott OPDIVO injekció ajánlott adagja 600 mg minden 2. héten vagy 1200 mg minden 4. héten.

Hogyan adják be az OPDIVO-t?

Az OPDIVO-kezelést egy tapasztalt orvos felügyelete alatt fogja megkapni. A kívánt adag eléréséhez egynél több, OPDIVO-t tartalmazó injekciós üvegre is szükség lehet.

Az OPDIVO-t a has vagy a comb bőre alá adott injekció formájában 3–5 perc alatt, 2 hetente vagy 4 hetente adják be, az Ön által kapott adagtól függően. Az OPDIVO-kezelést addig fogják folytatni, amíg kedvező hatása van Önre, vagy amíg már nem tolerálja a kezelést.

Amikor az OPDIVO-t ipilimumabbal kombinációban alkalmazzák a bőr-, előrehaladott vese- vagy előrehaladott vastagbél- vagy végbélrák kezelésére, az első 4 adag (kombinált fázis) során háromhetente kap egy 30 perces infúziót. A későbbiekben (egy hatóanyag kezelés fázis) az OPDIVO-t a has vagy a comb bőre alá adott injekció formájában 3–5 perc alatt, 2 hetente vagy 4 hetente adják be, az Ön által kapott adagtól függően.

Amikor az OPDIVO-t a has vagy a comb bőre alá adott injekció formájában adják kemoterápiával kombinálva, előrehaladott nyelőcsőrák kezelésére, akkor 3–5 perc alatt, 2 hetente vagy 4 hetente adják be, az Ön által kapott adagtól függően.

Amikor az OPDIVO-t a has vagy a comb bőre alá adott injekció formájában adják kemoterápiával kombinálva gyomor, a gyomor-nyelőcső-összeköttetés vagy a nyelőcső előrehaladott adenokarcinómájának kezelésére, akkor 2 hetente 3–5 perc alatt adják be.

Amikor az OPDIVO-t a has vagy a comb bőre alá adott injekció formájában adják kemoterápiával kombinálva, urothelialis carcinoma kezelésére, akkor 3–5 perc alatt, 2 vagy 4 hetente adják be, az Ön által kapott adagtól függően.

Amikor az OPDIVO-t a has vagy a comb bőre alá adott injekció formájában adják kabozantinibbel kombinálva, akkor 3–5 perc alatt, 2 hetente vagy 4 hetente adják be, az Ön által kapott adagtól függően.

Ha kimaradt egy adag OPDIVO

Nagyon fontos, hogy annak érdekében, hogy megkapja az OPDIVO-t, elmenjen a kezelésre minden megbeszélte időpontban. Ha kihagy egy tervezett időpontot, kérdezze meg kezelőorvosát, mikorra ütemezi a következő adagot.

Ha idő előtt abbahagyja az OPDIVO alkalmazását

Lehet, hogy a kezelés abbahagyása leállítja a gyógyszer hatását. Ne hagyja abba az OPDIVO-kezelést, csak akkor, ha ezt megbeszélte a kezelőorvosával.

Ha bármilyen további kérdése van a kezelésével vagy a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát.

Amikor az OPDIVO-t más rákellenes gyógyszerrel kombinációban alkalmazzák, először az OPDIVO-t, és utána a másik gyógyszert adják be Önnek.

Kérjük, olvassa el a többi alkalmazott gyógyszer betegtájékoztatóját is, hogy megértse ezeknek a gyógyszereknek az alkalmazását. Ha kérdése van ezekkel kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát.

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek. Kezelőorvosa meg fogja beszélni ezeket Önnel, és elmagyarázza a kezelése kockázatait és előnyeit.

Ismerje meg a gyulladás fontos tüneteit. Az OPDIVO az Ön immunrendszerére hat, és a szervezete egyes részein gyulladást okozhat. A gyulladás súlyosan károsíthatja a szervezetét, és néhány gyulladásos betegség életveszélyes lehet, és kezelést vagy az OPDIVO abbahagyását igényelheti.

Az alábbi mellékhatásokról számoltak be **az önmagában alkalmazott OPDIVO** mellett:

Nagyon gyakori (10 beteg közül több mint 1 beteget érinthet):

- felső légúti fertőzések;
- a vörösvértestek (amik az oxigént szállítják), a fehérvérsejtek (amik a fertőzések elleni küzdelemben játszanak fontos szerepet) vagy a vérlemezkék (a véralvadást segítő sejtek) számának csökkenése;
- csökkent étvágy, magas vércukorszint (hiperglikémia);
- fejfájás;
- légszomj (diszpnoé), köhögés;
- hasmenés (híg, laza vagy puha széklet), hányás, hányinger, hasi fájdalom, székrekedés;
- bőrkiütés, olykor hólyagokkal, bőrviszketés;
- izom- és csontfájdalom (csont- és izomrendszeri fájdalom) és ízületi fájdalom (artralgia);
- fáradtság vagy gyengeség, láz.

Gyakori (10 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet):

- a tüdő súlyos fertőzése (tüdőgyulladás), hörghurut;
- a gyógyszer infúziójával összefüggő reakciók, allergiás reakció, (beleértve az életveszélyes allergiás reakciókat);
- alulműködő pajzsmirigy (ami fáradtságot és testtömeg-növekedést képes okozni), fokozottan működő pajzsmirigy (ami gyors szívverést, verejtékezést és fogyást képes okozni), pajzsmirigyduzzanat;
- kiszáradás, testtömegcsökkenés, alacsony vércukorszint (hipoglikémia);
- a karok és az alsó végtagok zsibbadását, gyengeségét, bizsergését vagy égő fájdalmát okozó ideggyulladás, szédülés;
- homályos látás, száraz szem;
- szapora pulzus, rendellenes szívritmus;
- magas vérnyomás (hipertónia);
- a tüdők gyulladása (pneumonitisz, amit köhögés és nehézlégzés jellemez), folyadék a tüdők körül;
- bélgyulladás (kolitisz), szájüregi fekélyek és szájnyálkahártya-gyulladás (sztomatitisz), szájszárazság;
- a bőr színének foltokban történő megváltozása (vitiligo), száraz bőr, a bőr vörössége, szokatlan hajhullás vagy a haj elvékonyodása;
- ízületi gyulladás (arthritisz);
- veseelégtelenség (a veseműködés hirtelen leállítását is beleértve);
- fájdalom, mellkasi fájdalom, ödéma (dagadás);
- az injekció beadási helyén jelentkező reakció.

Nem gyakori (100 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet):

- bizonyos fehérvérsejtek számának növekedése;
- krónikus betegségek, amelyek gyulladásos sejtek különböző szervekben és szövetekben történő felhalmozódásával járnak, leggyakrabban a tüdőben (szarkoidózis);
- a mellékvesék által termelt hormonok csökkent elválasztása (ezek a mirigyek a vesék felett helyezkednek el), az agy alapján elhelyezkedő agyalapi mirigy alulműködése (hipopituitarizmus) vagy gyulladása (hipofizitisz), cukorbetegség;
- emelkedett savszint a vérben (metabolikus acidózis);

- az idegek zsibbadást és gyengeséget okozó károsodása (polineuropátia), ideggyulladás, amit az idéz elő, hogy a szervezet saját magát támadja meg, és ez zsibbadást, gyengeséget, bizsergést vagy égő fájdalmat okoz (autoimmun neuropátia);
- szemgyulladás (ami fájdalmat és vörösséget okoz);
- a szívizom gyulladása; a szívburok gyulladása és folyadék felhalmozódása a szív körül (perikardiumbetegségek); a szívritmusnak vagy a szívverés ütemének megváltozása;
- folyadék a tüdőkből;
- hasnyálmirigy-gyulladás (pankreatitisz), a gyomornyálkahártya gyulladása (gasztritisz);
- májgyulladás (hepatitisz), az epeutak elzáródása (kolesztázis);
- megvastagodott vörös foltok megjelenésével járó bőrbetegség, gyakran ezüstös színű hámlással (pikkelysömör), az arc bőrbetegsége, ahol az orr és az orcák rendszerint vörösek (rozácea), a bőr súlyos betegsége, ami vörös, gyakran viszkető, a kanyaró bőrkiütéseivel hasonló foltokat okoz, ami a végtagokon kezdődik, és néha az arcon és a test többi részén folytatódik (eritéma multiforme), csalánkiütés (viszkető, dudoros bőrkiütés);
- izmok gyulladása, amely fájdalmat vagy merevséget okoz (reumás sokizom fájdalom, polymyalgia rheumatica).

Ritka (1000 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet):

- az agyat és a gerincvelőt körülvevő védőhártyák átmeneti és visszafordítható, nem fertőzőes eredetű gyulladása (aszéptikus meningitisz);
- nyirokcsomók gyulladását vagy megnagyobbodását okozó betegség (Kikuchi-féle limfadenitisz);
- cukorbetegség miatt termelődött sav a vérben (diabéteszes ketoacidózis), a mellékpajzsmirigy csökkent működése;
- az idegek átmeneti gyulladása, ami fájdalmat, izomgyengeséget és bénulást okoz a végtagokban (Guillain–Barré-szindróma), az idegrostokat védő ideghüvely mennyiségének csökkenése (demielinizáció), egy olyan betegség, amelyben az izmok gyengévé válnak és könnyen elfáradnak (miaszténias szindróma), agyvelőgyulladás;
- a látóideg gyulladása, ami a látás részleges vagy teljes elvesztéséhez vezethet (optikai neuritisz);
- az erek gyulladással járó betegsége;
- vékonybélfekély;
- a bőr súlyos és esetenként halálos kimenetelű hámlása (toxikus epidermális nekrolízis vagy Stevens–Johnson-szindróma);
- olyan betegség, amelynek során az immunrendszer a szervezetben folyadékokat, például könnyet és nyálat előállító mirigyeket támadja meg (Sjögren-szindróma), izomfájdalom, nyomásérzékenység az izmokban vagy izomgyengeség, amit nem testmozgás idéz elő (miopátia), az izmok gyulladása (miozitisz), az izmok és az ízületek merevsége, izomgörcsök (rhabdomyolízis);
- vesegyulladás; húgyhólyaggyulladás, a jelek és tünetek közé tartozhat a gyakori és/vagy fájdalmas vizeletürítés, a sürgető vizelési inger, a véres vizelet, valamint az alhasi fájdalom vagy nyomásérzés;
- a hasnyálmirigy által termelt emésztőenzimek hiánya vagy mennyiségének csökkenése (exokrin hasnyálmirigy-elégtelenség);
- cöliákia (amely a gluténtartalmú élelmiszerek fogyasztását követően kialakuló tünetekkel – például hasfájás, hasmenés és puffadás – jár).

Egyéb, nem ismert gyakorisággal jelentett mellékhatások (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg):

- olyan állapot, amikor az immunrendszer túl sok fertőzés elleni sejtet, úgynevezett hisztiocitát és limfocitát termel, ami különféle tüneteket okozhat (úgynevezett hemofagocitózis és limfocitózis);
- beültetett, nem üreges szerv kilökődése;
- a daganatellenes kezelés után fellépő metabolikus szövődmények egy csoportja, amit a vér magas kálium- és foszfátszintje, valamint a vér alacsony kalciumszintje jellemez (tumorlízis-szindróma);
- gyulladással járó rendellenesség (nagy valószínűséggel autoimmun eredetű), ami a szemet, a bőrt a dobhártyát, az agyat és a gerincvelőt érinti (Vogt–Koyanagi–Harada-szindróma);

- fájdalom, zsibbadás, bizsergés vagy gyengeség a karban vagy lábban; hólyag- vagy bélproblémák, beleértve a gyakoribb vizeleti ingert, vizeletinkontinenciát, vizeleti nehézségeket és székrekedést (mielitisz/transzverzális mielitisz);
- bármely bőrterületen és/vagy a nemi szervek területén megfigyelhető elváltozás, amely kiszáradással, elvékonyodással, viszketéssel és fájdalommal jár együtt (lichen sclerosus vagy egyéb lichen-betegség).

A következő mellékhatásokat a **más daganatellenes gyógyszerekkel kombinált OPDIVO alkalmazása** során jelentették (a mellékhatások gyakorisága és súlyossága az alkalmazott rákellenes gyógyszerek kombinációjától függően változhat):

Nagyon gyakori (10 beteg közül több mint 1 beteget érinthet):

- felső légúti fertőzések;
- a vörösvértestek (amik az oxigént szállítják), a fehérvérsejtek (amik a fertőzések elleni küzdelemben játszanak fontos szerepet) vagy a vérlemezkék (a véralvadást segítő sejtek) számának csökkenése;
- alulműködő pajzsmirigy (ami fáradtságot és testtömeg növekedést okozhat), fokozottan működő pajzsmirigy (ami gyors szívverést, verejtékezést és fogyást okozhat);
- csökkent étvágy, testtömegcsökkenés, csökkent albumin vérszint, magas (hiperglikémia) vagy alacsony (hipoglikémia) vércukorszint;
- ideggyulladás (ami a karok és az alsó végtagok zsibbadását, gyengeségét, bizsergését vagy égő fájdalmát okozza), fejfájás, szédülés, megváltozott ízérzékelés;
- magas vérnyomás (hipertónia);
- légszomj (diszpnoé), köhögés, hangképzés zavara (diszfónia);
- hasmenés (híg, laza vagy puha széklet), székrekedés, hányás, hányinger, hasi fájdalom, szájüregi fekélyek és szájnyálkahártya gyulladás (sztomatitisz), emésztési zavar (diszpepszia);
- bőrkiütés, olykor hólyagokkal, viszketéssel, a kéz vagy a talp fájdalmával jár együtt: kiütés vagy a bőr kivörösödése, bizsergés és nyomásérzékenység, amely szimmetrikus bőrpírrá, duzzanattá és fájdalommal alakul, elsősorban a tenyéren és a talpon (palmaris-plantaris erythrodysaesthesia szindróma);
- ízületi fájdalom (artralgia), csont- és izomfájdalom (izom- csontrendszeri fájdalom), izomgörcs;
- túl sok fehérje a vizeletben;
- fáradtság vagy gyengeség, láz, vizenyő (duzzanat).

Gyakori (10 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet):

- súlyos tüdőfertőzés (tüdőgyulladás), hörghurut, szemgyulladás (kötőhártya gyulladás);
- bizonyos fehérvérsejtek számának emelkedése, neutrofil sejtek számának csökkenése láz kíséretében;
- allergiás reakció, a gyógyszer infúziójával összefüggő reakciók;
- a mellékvesék által termelt hormonok csökkent elválasztása (ezek a mirigyek a vesék felett helyezkednek el), az agy alapján elhelyezkedő agyalapi mirigy alulműködése (hipopituitarizmus) vagy gyulladása (hipofízitisz), a pajzsmirigy duzzanata, cukorbetegség;
- kiszáradás, a vér foszfátszintjének csökkenése;
- zsibbadáshoz és bizsergéshez hasonló érzések (parestézia);
- folyamatos, nem létező hang hallása (tinnitus);
- homályos látás, száraz szem;
- gyors szívverés, szívritmuszavar; az erek gyulladásos megbetegedése;
- vérrög képződése az erekben (trombózis);
- a tüdő gyulladása (pneumonitisz, amit köhögés és nehézlégzés jellemez), folyadék a tüdők körül, vérrögök, orrvérzés;
- a belek gyulladása (kolitisz), a hasnyálmirigy gyulladása (pankreatitisz), szájszárazság, a gyomornyálkahártya gyulladása (gasztritisz) szájüregi fájdalom, aranyér;
- májgyulladás;
- a bőr színének foltokban történő megváltozása (így vitiligo), a bőr vörössége, szokatlan hajhullás vagy a haj elvékonyodása, a hajszín megváltozása, csalánkiütés (viszkető bőrkiütés), a bőr elszíneződése vagy kóros mértékű sötétedése (a bőr hiperpigmentációja), száraz bőr;
- ízületi gyulladás (arthritis), izomgyengeség, izomfájdalom;

- veseelégtelenség (a veseműködés hirtelen leállítását is beleértve);
- fájdalom, mellkasi fájdalom, hidegrázás;
- általános rossz közérzet (rosszullét).

Nem gyakori (100 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet):

- cukorbetegség miatt termelődött sav a vérben (diabéteszes ketoacidózis);
- emelkedett savszint a vérben;
- az idegek átmeneti gyulladása, ami fájdalmat, izomgyengeséget és bénulást okoz a végtagokban (Guillain–Barré-szindróma); az idegek zsibbadást és gyengeséget okozó károsodása (polineuropátia); a lábfej lógása (a peroneális ideg bénulása); ideggyulladás, amit az okoz, hogy a szervezet saját magát támadja meg, ami zsibbadást, gyengeséget, bizsergést vagy égő fájdalmat okoz (autoimmun neuropátia), izomgyengeség és izomfáradtság, izomsorvadás nélkül (miaszténia grávisz vagy szindróma), agyvelőgyulladás;
- szemgyulladás (ami fájdalmat és vörösséget okoz);
- a szívverés ritmusában vagy sebességében bekövetkező változás, lassú szívverés, a szívizom gyulladása;
- bélátfűródás, a patkóbél gyulladása, a nyelvben jelentkező égő érzés vagy fájdalom (glosszodinia);
- a bőr súlyos és esetleg halálos kimenetelű hámlása (Stevens-Johnson-szindróma), a bőr megvastagodott, vörös foltjaival járó bőrbetegség, gyakran ezüstös színű hámlással (pikkelysömör), a bőr súlyos betegsége, ami vörös, gyakran viszkető, a kanyaró bőrkiütéseirehasonló foltokat okoz, ami a végtagokon kezdődik, és néha az arcon és a test többi részén folytatódik (eritéma multiforme); elváltozások bármely bőrterületen és/vagy a nemi szervek területén, amely kiszáradással, elvékonyodással, viszketéssel és fájdalommal jár együtt (egyéb lichen-betegség);
- nyomásérzékenység az izmokban vagy izomgyengeség, amit nem testmozgás idéz elő (miopátia), az izmok gyulladása (miozitisz), az izmok és az ízületek merevsége, izomfájdalmat vagy izommerevséget okozó izomgyulladás (polimialgia reumatika), az állkapocs csont károsodása, rendellenes nyílás két testrészt, például egy szerv vagy vérér és egy másik struktúra között (fisztula);
- vesegyulladás; húgyhólyaggyulladás. A jelek és tünetek közé tartozhat a gyakori és/vagy fájdalmas vizeletürítés, a sürgető vizelési inger, a véres vizelet, valamint az alhasi fájdalom vagy nyomásérzés.

Ritka (1000 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet):

- az agyat és a gerincvelőt körülvevő és védő hárttyák átmeneti és visszafordítható, nem fertőzőes eredetű gyulladása (aszéptikus meningitisz);
- krónikus betegségek, amelyek gyulladással sejtek különböző szervekben és szövetekben történő felhalmozódásával járnak, leggyakrabban a tüdőben (szarkoidózis);
- a mellékpajzsmirigy csökkent működése;
- a daganattal ellentétben a kezelés után fellépő, az anyagcserét érintő szövödmények egy csoportja, amit a vér magas kálium és foszfátszintje, valamint a vér alacsony kalciumszintje jellemez (tumorlízis-szindróma);
- a szemet, a bőrt, a dobhártyát, az agyat és a gerincvelőt érintő gyulladással betegség (nagy valószínűséggel autoimmun eredetű) (Vogt–Koyanagi–Harada-szindróma);
- a látóideg gyulladása, ami a látás részleges vagy teljes elvesztéséhez vezethet (optikai neuritisz);
- ideggyulladás;
- fájdalom, zsibbadás, bizsergés vagy gyengeség a karban vagy lábban; hólyag- vagy bélproblémák, beleértve a gyakoribb vizelési ingert, vizeletinkontinenciát, vizelési nehézségeket és székrekedést (mielitisz/transzverzális mielitisz);
- a bőr súlyos és esetleg halálos kimenetelű hámlása (toxikus epidermális nekrolízis), elváltozások bármely bőrterületen és/vagy a nemi szervek területén, amely kiszáradással, elvékonyodással, viszketéssel és fájdalommal jár együtt (lichen sclerosus);
- krónikus ízületi betegség (spondiloartropátia), amelyben az immunrendszer megtámadja a mirigyeket, amelyek nedvességet, pl. könnyeket és nyálát termelnek a szervezet számára (Sjögren-szindróma), izomgörcs (rhabdomiolízis);

- a hasnyálmirigy által termelt emésztőenzimek hiánya vagy mennyiségének csökkenése (exokrin hasnyálmirigy-elégtelenség);
- cöliákia (amely a gluténtartalmú élelmiszerek fogyasztását követően kialakuló tünetekkel – például hasfájás, hasmenés és puffadás – jár).

Egyéb, nem ismert gyakorisággal jelentett mellékhatások (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg):

- olyan állapot, amikor az immunrendszer túl sok fertőzés elleni sejtet, úgynevezett hisztiocitát és limfocitát termel, ami különféle tüneteket okozhat (úgynevezett hemofagocitózis és limfohisztiocitózis);
- beültetett, nem üreges szerv kilökődése;
- a szívburrok gyulladása és folyadék felhalmozódása a szív körül (perikardiumbetegségek).

Azonnal szóljon kezelőorvosának, ha a fenti mellékhatások bármelyike kialakul Önnél. Ne próbálja meg a tüneteit saját maga, más gyógyszerekkel kezelni.

A vizsgálati eredmények megváltozása

Az OPDIVO önmagában vagy kombinációban alkalmazva megváltoztathatja a kezelőorvosa által végzett vizsgálatok eredményeit. Ezek közé tartoznak:

- kóros májfunkciós vizsgálati eredmények (a glutamát-oxálacetát transzamináz, a glutamát-piruvát transzamináz, a gamma-glutamil-transzferáz vagy az alkalikus foszfatáz nevű májenzimek emelkedett mennyisége a vérben, az anyagcseretermék bilirubin magasabb vérszintje),
- kóros vesefunkciós vizsgálati eredmények (a kreatinin emelkedett mennyisége a vérében),
- a zsírokat lebontó enzimek és a keményítőt lebontó enzimek emelkedett szintje,
- emelkedett vagy csökkent kalcium- vagy káliumszint,
- a magnézium vagy a nátrium emelkedett vagy csökkent szintje a vérben,
- a pajzsmirigy-stimuláló hormon emelkedett mennyisége,
- a trigliceridszint emelkedése a vérben,
- a koleszterinszint emelkedése a vérben.

Mellékhatások bejelentése

Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, **tájékoztassa kezelőorvosát**. Ez a beteg tájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben](#) található elérhetőségeken keresztül. A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell az OPDIVO-t tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A dobozon és az injekciós üveg címkéjén feltüntetett lejárati idő (EXP) után ne alkalmazza a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

Hűtőszekrényben (2 °C–8 °C) tárolandó.

Nem fagyasztható!

A fénytől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

Az injekciós oldat fel nem használt része ismételt felhasználás céljára nem tárolható. Bármilyen fel nem használt készítmény, illetve hulladékanyag megsemmisítését a helyi előírások szerint kell végrehajtani.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz az OPDIVO?

- A készítmény hatóanyaga a nivolumab.

Az oldatos injekció 120 mg nivolumabot tartalmaz milliliterenként.

600 mg nivolumab (5 ml oldatban) injekciós üvegenként.

Egyéb összetevők a rekombináns humán hialuronidáz (rHuPH20), hisztidin, hisztidin-hidroklorid-monohidrát, szacharóz, pentetasav, poliszorbát 80 (E433), metionin, injekcióhoz való víz (lásd 2. pont „Az OPDIVO poliszorbát 80-at (E433) tartalmaz”).

Milyen az OPDIVO külleme, és mit tartalmaz a csomagolás?

Az OPDIVO oldatos injekció egy tiszta vagy opaleszkáló, színtelen vagy halványsárga színű folyadék, amely kevés világos szemcsét tartalmazhat.

1 db 5 ml-es injekciós üveget tartalmazó kiszerelésben kapható.

A forgalombahozatali engedély jogosultja

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG

Plaza 254

Blanchardstown Corporate Park 2

Dublin 15, D15 T867

Írország

Gyártó

Swords Laboratories Unlimited Company t/a Bristol-Myers Squibb Cruiserath Biologics

Cruiserath Road, Mulhuddart

Dublin 15, D15 H6EF

Írország

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma:

A gyógyszerrel részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<https://www.ema.europa.eu>) található.

Az alábbi információk kizárólag egészségügyi szakembereknek szólnak:

A gyógyszerelési hibák megelőzése érdekében fontos ellenőrizni az injekciós üvegek címkéit, hogy a megfelelő gyógyszerformát (intravénás vagy szubkután készítmény) adják-e a betegnek az előírt módon.

Az OPDIVO elkészítése és alkalmazása

Az elkészítést képzett személyzetnek kell végeznie, a helyes gyakorlat, különösképpen az aszepszis szabályainak betartásával.

A dózis kiszámítása

Lehet, hogy a beteg számára szükséges teljes dózishoz egynél több injekciós üveg OPDIVO kell.

Nivolumab-monoterápia

A beteg számára előírt dózis 600 mg vagy 1200 mg, függetlenül a testtömegtől.

Kemoterápiával kombinációban adott nivolumab előrehaladott nyelőcsőrák esetén

A beteg számára előírt dózis 600 mg vagy 1200 mg, függetlenül a testtömegtől.

Kemoterápiával kombinált nivolumab a gyomor, a GEJ vagy a nyelőcső adenocarcinómája esetén
A beteg számára előírt dózis 600 mg, függetlenül a testtömegtől.

Kabozantinibbel kombinált nivolumab

A beteg számára előírt dózis 600 mg vagy 1200 mg nivolumab, függetlenül a testtömegtől.

Az injekció előkészítése

- Ellenőrizze az OPDIVO oldatos injekció injekciós üveget, hogy nem tartalmaz-e szemcsés anyagot, vagy nem színeződött-e el. Ne rázza az injekciós üveget! Az OPDIVO oldatos injekció egy tiszta vagy opálos, színtelen vagy halványsárga színű folyadék. Dobja el az injekciós üveget, ha az oldat zavaros, elszíneződött vagy néhány áttetsző-fehér részecskén kívül egyéb részecskéket tartalmaz.
- Hagyja, hogy az injekciós üveg vagy üvegek (az előírt dózistól függően) elérjék a szobahőmérsékletet.
- Egy arra alkalmas steril fecskendővel és transzfertűvel szívja ki a szükséges térfogatnyi OPDIVO oldatos injekciót.

Alkalmazás

Az OPDIVO oldatos injekciót nem szabad intravénásan beadni.

Adja be az OPDIVO oldatos injekciót szubkután 23G-25G injekciós tűvel vagy szubkután beadókészlettel (pl. szárnyas/pillangó) **3–5 perc alatt** a has vagy a comb bőr alatti szövetébe.

Az egymást követő injekciók során váltogassa az injekcióbeadási helyeket. Ne adjon injekciót olyan területekre, ahol a bőr érzékeny, vörös vagy véraláfutásos, illetve olyan területekre, ahol hegek vagy anyajegyek vannak. Ha a beadás megszakad, folytassa a beadást ugyanazon a helyen, vagy egy másik helyen.

Ne adjon be más szubkután gyógyszereket ugyanarra a helyre, ahová az OPDIVO oldatos injekciót adja be.

Az OPDIVO oldatos injekció az alábbi anyagokkal kompatibilis:

- Polipropilén
- Polikarbonát
- Polietilén
- Poliuretán
- Poli(vinil-klorid)
- Fluórozott etilén-propilén
- Rozsdamentes acél

Tárolási előírások és felhasználhatósági időtartam

Bontatlan injekciós üveg

Az OPDIVO **hűtőszekrényben** (2 °C–8 °C) tárolandó. A fénytől való védelem érdekében az injekciós üveget az eredeti csomagolásban kell tárolni. Az OPDIVO nem fagyasztható!

A dobozon és az injekciós üveg címkéjén feltüntetett lejárati idő (Felhasználható és EXP) után ne alkalmazza az OPDIVO-t. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

Tárolás fecskendőben

Mikrobiológiai szempontból, miután az injekciós üvegből a fecskendőbe került, a gyógyszert azonnal fel kell használni, mivel a gyógyszer nem tartalmaz antimikrobiális tartósítószer vagy bakteriosztatikus hatóanyagot. Ha nem használják fel azonnal, a fecskendőbe átvitt OPDIVO oldatos injekció hűtőszekrényben, 2 °C és 8 °C közötti hőmérsékleten, fénytől védve legfeljebb 7 napig és/vagy szobahőmérsékleten 20 °C és 25 °C között, szobai megvilágítás mellett legfeljebb 8 órán át tárolható. Dobja el, ha a tárolási idő meghaladja ezeket a határértékeket. Az injekciós fecskendő előkészítése során gondoskodni kell az aszeptikus körülmények betartásáról.

Megsemmisítés

Az injekciós oldat fel nem használt része ismételt felhasználás céljára nem tárolható. Bármilyen fel nem használt készítmény, illetve hulladékanyag megsemmisítését a helyi előírások szerint kell végrehajtani.